

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock/
Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin /
Sektion Nephrologie

Sektionsleiter Prof. Dr. med. S. Mitzner

**Die Bedeutung der Albumin-Bindungskapazität (ABiC)
bei Patienten mit Leberversagen:
Analyse einer randomisierten, klinischen Studie.**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Max Mathis Nelson Gerke, geboren am 11.09.1988 in Herdecke
aus Dortmund

Rostock, November 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Gutachter 1: Prof. Dr. med. Steffen Mitzner, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Sektion Nephrologie der Universitätsmedizin Rostock

Gutachter 2: Univ. Prof. Dr. med. Tung Yu Tsui, Leiter Sektion Onkologische Chirurgie mit Schwerpunkt Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock

Gutachter 3: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Münster

Jahr der Einreichung: 2017

Jahr der Verteidigung: 2019

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN	1
1.1. Einleitung.....	1
1.2. Grundlagen	5
1.2.1. Humanes Serum Albumin.....	5
1.2.2. Albumin-Bindungs-Kapazität	6
1.2.3. Weitere (Organ-)spezifische Laborparameter.....	7
1.2.3.1. Hepatische Entgiftung (Bilirubin).....	7
1.2.3.2. Hämostase (Thrombozyten, INR)	8
1.2.3.3. Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin)	10
1.2.3.4. Immunsystem/Infektionen (Leukozyten, CrP).....	12
1.2.4. Einteilungssysteme	14
1.2.4.1. Intensivmedizinische Einteilungssysteme.....	14
1.2.4.1.1. APACHE-II	14
1.2.4.1.2. SOFA	16
1.2.4.2. Leberspezifische Einteilungssysteme.....	18
1.2.4.2.1. CTP	18
1.2.4.2.2. MELD	19
1.3. Zusammenfassend	21
2. ZIEL UND FRAGESTELLUNGEN	22
2.1. Ziel.....	22
2.2. Fragestellungen.....	22
3. PATIENTEN UND METHODEN	24
3.1. RELIEF-Studie	24
3.1.1. Patienten.....	27
3.2. Methoden.....	28
3.2.1. Laborarbeit/Datengewinnung der ABiC	28
3.2.2. Einteilungssysteme	29
3.2.3. Statistische Auswertung/Auswertungskategorien.....	31
4. ERGEBNISSE/AUSWERTUNG.....	32
4.1. Charakteristik der Patienten zu Studienbeginn.....	32
4.2. Analyse der Ausgangssituation (Studienbeginn).....	32

4.2.1. ABiC	33
4.2.1.1. Gesamtgruppe.....	33
4.2.1.2. Therapiegruppenspezifische Analyse.....	38
4.2.2. Analyse von weiteren Laborparametern	39
4.2.2.1. Gesamtgruppe.....	39
4.2.2.2. SMT.....	40
4.2.2.3. MARS.....	41
4.2.3. Analysen der Einteilungssysteme	42
4.2.3.1. Gesamtgruppe.....	42
4.2.3.2. Therapiegruppenspezifische Analyse.....	44
4.3. Multivariate Analyse zu Studienbeginn	46
4.4. Veränderungen der Werte im Verlauf der Studienphase.....	48
4.4.1. Veränderungen in den Behandlungsgruppen	48
4.4.1.1. SMT.....	48
4.4.1.2. MARS.....	51
4.4.2. Veränderungen bei Verstorbenen und Überlebenden	52
4.4.2.1. SMT.....	52
4.4.2.2. MARS.....	54
4.4.3. Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen	57
5. DISKUSSION	58
5.1. Analyse der Laborparameter	58
5.1.1. ABiC	58
5.1.2. Weitere Laborparameter	63
5.1.2.1. HSA.....	63
5.1.2.2. Hepatische Elimination (Bilirubin)	65
5.1.2.3. Hämostase (Thrombozyten, INR)	66
5.1.2.4. Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff)	68
5.1.2.5. Immunsystem/Infektionen (Leukozyten, CrP).....	70
5.2. Analyse der Einteilungssysteme	71
5.2.1. APACHE-II.....	72
5.2.2. SOFA	73
5.2.3. CHILD	76
5.2.4. MELD	78

5.2.5. Einteilungssysteme und ABiC	81
5.3. Multivariate Analyse	84
5.3.1. Laborparameter	84
5.3.2. Einteilungssysteme	84
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	86
7. LITERATURVERZEICHNIS	89

Anhang:

Thesen

Selbstständigkeitserklärung

Danksagung

weitere Tabellen

Abkürzungsverzeichnis:

AaDO ₂	- Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
AASLD	- American Association for the Study of Liver Diseases
ABiC	- Albumin-Bindungskapazität
ACLF	- Acute-on-Chronic Liver Failure
AF	- Atemfrequenz
ANV	- akutes Nierenversagen
APACHE	- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APS	- Acute Physiology Score
cbl	- change-baseline
CLIF-SOFA	- Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment
CTP	- Child-Turcotte-Pugh
CV	- Variationskoeffizient
DS	- Dansylsarkosin
EASL	- European Association for the Study of the Liver
ECAD	- Extracorporeal Albumin Dialysis
FiO ₂	- Fraction of inspired Oxygen
GCS	- Glasgow Coma Scale
GFR	- Glomeruläre Filtrationsrate
HE	- Hepatische Enzephalopathie
HF	- Herzfrequenz
Hk	- Hämatokrit
HSA	- Humanes Serum Albumin
INR	- International Normalized Ratio
LOCF	- Last Observation Carried Forward
MAD	- Mittlerer Arterieller Druck [mmHg]
MARS	- Molecular Adsorbent Recirculating System
MELD	- Model for End-stage Liver Disease
n.s.	- nicht signifikant

PaO ₂	- Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBS	- Phosphate-Buffered Saline
PT	- Prothrombin
r_s	- Korrelationskoeffizient nach Spearman Rho
SMT	- Standard Medical Therapy
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 3-1: Behandlungsschema.....	27
Abb. 4-1: Korrelation der ABiC mit der HSA-Konzentration	35
Abb. 4-2: Korrelation der ABiC mit der Kreatinin-Konzentration	35
Abb. 4-3: Korrelation zwischen ABiC und SOFA-Score	36
Abb. 4-4: Korrelation zwischen ABiC und CHILD-Score	37
Abb. 4-5: Korrelation zwischen ABiC und MELD-Score	37
Abb. 4-6: INR-Verteilung in den Behandlungsgruppen	41
Abb. 4-7: Veränderungen der ABiC im Studienverlauf gegenüber den Ausgangswerten in den Therapiegruppen, Rohdaten	48
Abb. 4-8: Veränderungen des APACHE-II im Studienverlauf gegenüber den Ausgangswerten in den Therapiegruppen, Rohdaten	50
Abb. 4-9: Veränderungen des CHILD im Studienverlauf gegenüber den Ausgangswerten in den Therapiegruppen, Rohdaten	50
Abb. 4-10: Veränderungen der Albuminkonzentration im Studienverlauf.....	52
Abb. 4-11: Veränderungen der ABiC im Studienverlauf.....	54
Abb. 4-12: Veränderungen der Bilirubinkonzentration im Studienverlauf.....	56
Abb. 4-13: Verlauf der ABiC in den Therapiegruppen.....	57

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1-1: Physiologische Parameter	15
Tab. 1-2: Alter des Patienten	16
Tab. 1-3: SOFA-Einteilungssystem	17
Tab. 1-4: CHILD-Einteilungssystem	19
Tab. 3-1: Teilnehmende Zentren und Patientenverteilung	27
Tab. 3-2: Übersicht der Rückstellproben	28
Tab. 4-1: Charakteristik der Patienten zu Studienbeginn	32
Tab. 4-2: Univariate Analyse der Laborwerte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe	33
Tab. 4-3: Einteilung der ABiC-Werte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe	34
Tab. 4-4: Korrelationen zwischen der ABiC und Laborparametern zu Studienbeginn	34
Tab. 4-5: Gruppenunterschiede der Korrelationen zwischen der ABiC und den Einteilungssystemen zu Studienbeginn	36
Tab. 4-6: Univariate Analyse der Laborwerte zu Studienbeginn bei Verstorbenen und Überlebenden innerhalb der Therapiegruppen	38
Tab. 4-7: Einteilung der INR-Werte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe	39
Tab. 4-8: Univariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, Gesamtgruppe	42
Tab. 4-9: Kategorisierung der APACHE-II Punktwerte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe	43
Tab. 4-10: Kategorisierung der SOFA Punktwerte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe	43
Tab. 4-11: Univariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, SMT	44
Tab. 4-12: Kategorisierung der APACHE-II Punktwerte zu Studienbeginn, SMT	45
Tab. 4-13: Veränderungen der Daten gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 14 Tage, SMT-Gruppe	49
Tab. 4-14: Veränderungen der Daten gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 14 Tage, MARS-Gruppe	51
Tab. 4-15: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, SMT	53
Tab. 4-16: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, MARS	55

1. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN

1.1. Einleitung

Chronische Leberschädigung

Die Leber dient im menschlichen Körper als zentrales Stoffwechselorgan. Sie ist im rechten Oberbauch lokalisiert und erhält das mit Nährstoffen angereicherte Blut aus dem Magen-Darm-Trakt zur weiteren Verwertung. Zu ihren zentralen Aufgaben zählen u.a. die Synthese wichtiger Proteine (z.B. Albumin und Gerinnungsfaktoren) sowie die (Energie-)Speicherung (z.B. von Glykogen). Weiterhin ist sie für den Abbau (z.B. von Bilirubin) bzw. die Entgiftung (z.B. von Ammoniak) endo- und exogener Substanzen zuständig.

Lebererkrankungen lassen sich in akute und chronische Formen einteilen. Erkrankungen, die innerhalb von 6 Monaten abheilen, bezeichnet man als akut. Bei einer Dauer über 6 Monaten spricht man dementsprechend von einer chronischen Form.

Unabhängig von der Ätiologie, kommt es bei einer Lebererkrankung zur Schädigung und Zerstörung von Hepatozyten. Dies geschieht durch pathophysiologische Vorgänge und äußert sich zu Beginn durch eher unspezifische Symptome wie z.B. Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Druckgefühl im Oberbauch. Die Leber gilt dabei als ein regeneratives Organ. Schädigungen bzw. der Verlust von Hepatozyten können kurzzeitig gut kompensiert werden. Akute Erkrankungen können so meist folgenlos abheilen (*Restitutio ad integrum*). Kommt es jedoch zum akuten Leberversagen, z.B. durch Paracetamolintoxikation, wurden Mortalitätsraten von 30% beobachtet [1].

Problematischer ist es bei chronischen Erkrankungen. Die lang anhaltende Schädigung von Leberzellen kann die Regenerationsfähigkeit überfordern. Statt des Wiederaufbaus von funktionsfähigem Lebergewebe kommt es zur Bildung von funktionslosem, kollagenhaltigem Bindegewebe (Narbengewebe). Dabei bleibt der ursprüngliche Aufbau der Leberstrukturen (Läppchenstruktur) vorerst aber erhalten. Diese Anreicherung von Bindegewebe bezeichnet man als Fibrosierung – es liegt somit eine irreversible Leberschädigung, eine Fibrose vor.

Weiterhin kann es bei anhaltender (chronischer) Schädigung, meist über Jahre, zu einem Übergang einer Fibrose in eine Zirrhose kommen. Neben der Fibrosierung kommt es dabei

zusätzlich zum Umbau bzw. Zerstörung der regulären Leber-Läppchenstrukturen. Es entstehen funktionslose, narbige Regeneratknoten, die die Leberfunktion erheblich einschränken.

Dabei gilt die Leberzirrhose als Endstadium einer chronischen Lebererkrankung. Häufige Ursachen sind virale Infektionen (z.B. Hepatitis B, C), toxische Einflüsse (z.B. Alkohol), spezifische Erkrankungen (z.B. Hämochromatose) oder auch ein, v.a. in den Industrienationen voranschreitender ungesunder Lebensstil, welcher häufig mit Adipositas/metabolischem Syndrom (nicht-alkoholische Steatohepatitis) verknüpft ist. Charakterisiert ist sie durch die Symptome der hepatischen Insuffizienz sowie der portalen Hypertension [2, 3], die durch die Zerstörung des Lebergewebes verursacht werden.

Man unterscheidet bei einer chronischen Leberschädigung zwischen einem kompensierten (asymptomatischen) Stadium und einem dekompenzierten (symptomatischen) Stadium. Letzteres kann v.a. mit Komplikationen wie Ikterus, portaler Hypertension (Varizenblutung), Aszites oder Enzephalopathie einhergehen [2, 3]. Ein Übergang von der kompensierten in die dekompenzierte Form ist jederzeit möglich, ebenso wie ein Übergang von der de- in die kompensierte Form. Herkömmlicherweise geschieht erstgenanntes über ein progressives Voranschreiten der Erkrankung. Aber auch der akute Übergang durch ein auslösendes Ereignis (wie z.B. Alkohol-/Medikamentenintoxikation oder Infektion) ist möglich [4], was als Acute-on-chronic liver failure (ACLF; akutes Leberversagen bei bestehender chronischer Lebererkrankung) bezeichnet wird. Dieses schwere Krankheitsbild wird von vielen betroffenen Patienten nicht überlebt. Die Mortalitätsrate liegt kurz- bis mittelfristig bei 50% - 90 % [4].

Im Unterschied zum progressiven Übergang gilt die ACLF aber bei frühzeitiger Diagnostik/Therapie als (teilweise) reversibel. Für den Fall des Überlebens der akuten Dekompensation konnten ähnliche Langzeitprognosen beobachtet werden wie die von Patienten mit chronisch dekompenzierter Zirrhose ohne akutem Ereignis [5].

Grundsätzlich gibt es eine Vielzahl an Faktoren, die eine akute Dekompensation auslösen können. Mitunter treten diese zusammen auf und bleiben auch nach Diagnosestellung unbekannt. Beispielsweise in einer Studie von Duseja und Kollegen präsentierten sich Infektionen als häufigste Ursache für eine akute Dekompensation (53 %) [6]. Im Speziellen handelte es sich dabei meist um eine spontane bakterielle Peritonitis oder eine Sepsis, seltener um virale Infektionen.

Eine einheitliche Definition der ACLF gibt es derzeit nicht. Expertengruppen der „American Association for the Study of Liver Diseases“ (AASLD) und der „European Association for the

Study of the Liver“ (EASL) definierten die ACLF als „akute Verschlechterung einer bestehenden chronischen Lebererkrankung in Verbindung mit einem auslösendem Ereignis und einem Anstieg der 3-Monats-Mortalität auf Grund von Multiorganversagen“ [7]. Eine andere Definition für ACLF wird durch die „Asia Pacific Association for the Study of the liver“ (APASL) definiert: „akute Lebererkrankung, manifestiert durch Ikterus (Serum-Bilirubin ≥ 5 mg/dL ≈ 85 μ mol/l) und Koagulopathie (INR $\geq 1,5$ oder Prothrombin-Aktivität < 40 %), verkompliziert innerhalb von 4 Wochen durch Aszites und/oder Enzephalopathie bei Patienten mit vorher diagnostizierter oder nicht-diagnostizierter chronischer Lebererkrankung“ [8].

Wie bereits in der Definition der AASLD und EASL beschrieben, liegt die große Gefahr der akuten Dekompensation in der erhöhten Sterberate auf Grund eines Multiorganversagens. Dies zeigte auch eine europäische Studie, in der die 28-Tage-Mortalität bei ACLF-Patienten gegenüber Zirrhose-Patienten ohne akute Dekompensation um das 15-fache erhöht war [9]. Weiterhin wird diese Mortalität v.a. durch die Anzahl und Schwere von Organversagen bestimmt, weniger durch den Grad der eigentlichen Lebererkrankung selbst (gemessen durch spezifische Einteilungssysteme) [9]. So beobachteten Moreau und Kollegen, dass ein Leberversagen allein, bestimmt durch das SOFA-Punktesystem, mit einer geringen Mortalität einherging, während die Sterberate aber weitaus höher in Kombination v.a. mit einem Nierenversagen oder (mittlerer bis schwerer) hepatischer Enzephalopathie lag [9]. Vor allem die Kombination aus Leber- und Nierenversagen offenbarte mehrfach einen Anstieg der Mortalität [10, 11].

Therapeutisch müssen bei dem Ausfall eines Organs im Allgemeinen die wichtigsten Funktionen aufgefangen werden. So übernimmt beispielsweise eine Dialyse bei Patienten mit Nierenversagen die entgiftende Ausscheidungsfunktion. Doch während z.B. in der Leber synthetisierte Substanzen/Proteine (z.B. Albumin, Gerinnungsfaktoren) schon seit geraumer Zeit extern substituiert werden können (z.B. mittels gefrorenem Frischplasma), kann die Eliminations- bzw. Entgiftungsfunktion der Leber nach wie vor nicht dauerhaft ersetzt werden. Die Standardtherapie besteht somit hauptsächlich aus Blut- und Plasma-Substitution, Volumen- und/oder Antibiotikagabe. Diese zeigte sich bei schwererem Leberversagen bezüglich des Überlebens aber als wenig effektiv [12, 13].

Die einzig kurative Therapie im Leberversagen besteht in einer Lebertransplantation. Da es aber weltweit an Spenderorganen mangelt, liegt der Haupttherapieansatz also im Ersetzen ausgefallener Organfunktionen während der Überbrückung der Wartezeit auf ein Spenderorgan (bridging) oder bis sich die Leberfunktion (brauchbar) regeneriert hat. Während dieser Wartezeit

zeigten sich in einer retrospektiven Studie von Finkenstedt und Kollegen eine Sepsis und ein hämorrhagischer Schock als Haupttodesursachen [14].

Im Leberversagen kommt es durch die fehlende Entgiftungs-/Eliminationsfähigkeit der Leber u.a. zu einer Ansammlung von nicht-dialysierbaren, albumingebundenen Toxinen, wie z.B. Bilirubin oder Medikamentenbestandteilen/-abbauprodukten [15]. Dabei wird vermutet, dass diese Akkumulation an eliminationsbedürftigen Substanzen in der Pathogenese von Organdysfunktionen/-versagen eine entscheidende Rolle spielt [16, 17].

Ein neuerer therapeutischer Ansatz beschäftigt sich deshalb mit Leberersatzverfahren, wie dem **Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)**, welches die Entgiftungsfunktion kurzzeitig übernehmen soll. Dabei handelt es sich um eine extrakorporale Albumindialyse (ECAD; extracorporeal albumin dialysis), einem Hämodialyse-Verfahren, bei der das Blut an einer Albumin-undurchlässigen Membran entlang fließt und an das Humane Serum Albumin (HSA) gebundene Toxine durch die Membran in eine parallelgeschaltete Albuminlösung übergehen [18].

1.2. Grundlagen

1.2.1. Humanes Serum Albumin

Als Target der extrakorporalen Albumindialyse dienen Substanzen, die an das Humane Serum Albumin (HSA) binden.

HSA wird ausschließlich in der Leber synthetisiert und stellt mit einem Anteil > 50 % den größten Proteinanteil im Plasma dar. Seine Hauptaufgaben liegen u.a. in dem Transport hydrophober Substanzen, wie z.B. unkonjugiertem Billirubin oder auch einigen Hormonen sowie Arzneimitteln. Des Weiteren verfügt es über eine anti-oxidative Funktion und ist zudem zur Aufrechterhaltung eines kolloidosmotischen Drucks notwendig [19]. Der Laborreferenzwert liegt bei 35-48 g/l (*Referenzwert Zentrallabor UMR*), wobei der Hauptanteil des HSA extravasal liegt (ca. 60%).

Eine Hypoalbuminämie findet sich u.a. bei einer eingeschränkten Synthesefunktion der Leber, z.B. bei einer Leberzirrhose. Dabei kann es durch eine verminderte Synthesefunktion und/oder durch extravasale Ablagerungen des HSA zur verminderten intravasalen Konzentration kommen [20]. Eine andere Ursache ist beispielsweise ein nephrotisches Syndrom. Bei diesem wird HSA durch geschädigtes Nierenparenchym mit dem Urin ausgeschieden.

Die prognostische Bedeutung der HSA-Konzentration konnte bereits in vorangegangenen Studien beobachtet werden. So fanden sich Zusammenhänge zwischen einer verminderten Konzentration des Humanen Serum Albumins und der Mortalität [21, 22].

Liegen verminderte HSA-Konzentrationen vor, kann es, neben dem verursachenden Krankheitsbild, zur weiteren Beeinträchtigung des Organismus durch die Hypoalbuminämie kommen. Dies kann z.B. im Rahmen der eingeschränkten Transportfunktion geschehen. Hierbei kann es zum einen zur Ansammlung freier, endogener Giftstoffe kommen, die normalerweise an das HSA binden [15] (z.B. Bilirubin oder Medikamente). Denn einer Akkumulation dieser Toxine wird nachgesagt, dass sie in der Entstehung einer Sepsis und des Multiorganversagens eine entscheidende Rolle einnehmen [16].

Zum anderen können möglicherweise vom Körper benötigte Substanzen, wie z.B. hydrophobe Hormone oder Arzneistoffe nicht richtig transportiert werden, was zu Veränderungen in deren Metabolisierung und damit in ihrer physiologischen Wirksamkeit führen kann.

Umso wichtiger ist es also, dass die vorliegenden HSA-Moleküle nicht überladen und dementsprechend für jene endo- und exogene Substanzen aufnahmefähig sind.

1.2.2. Albumin-Bindungs-Kapazität

Die Aufnahme- bzw. Bindungsfähigkeit des HSA kann durch einen neueren Parameter, die sogenannte Albumin-Bindungskapazität (ABiC – angegeben in „%“), quantifiziert werden.

Für die Bestimmung der ABiC, muss man sich den molekularen Aufbau des HSA vor Augen führen. Denn am HSA-Molekül finden sich, neben den Bindungsstellen für langkettige Fettsäuren, noch 2 weitere Bindungsstellen, wie von Sudlow und Kollegen identifiziert. Seite I bindet dabei große Heterocyclen und Dicarbonsäuren (u.a. Bilirubin), Seite II aromatische Carbonsäuren (u.a. Benzodiazepine) [23]. Die letztgenannte Bindungsstelle (Seite II) dient dabei ebenfalls als Target eines bestimmten Model-Liganden, Dansylsarkosin (DS). Mit Hilfe eben dieses Model-Liganden ist es in-vitro nun möglich die Albumin-Bindungskapazität abzuleiten, worauf im späteren Verlauf dieser Arbeit im Detail weiter eingegangen wird (siehe Kap. 3.2.1.).

Die HSA-Bindungskapazität hängt dabei u.a. auch von der HSA-Konzentration ab. Denn bei einer Hypoalbuminämie, z.B. im Rahmen einer Leberzirrhose, kann es zur Überladung verbliebender Bindungsstellen des HSA durch endogene Substanzen kommen, woraus eine verminderte ABiC resultieren könnte [24]. Verbesserungen der ABiC konnten diesbezüglich im Rahmen der Elimination albumingebundener Substanzen durch die MARS-Therapie beobachtet werden [24].

Dass es zudem eine Korrelation zwischen der ABiC und dem Grad der Leberschädigung gibt, zeigten bereits Studien von Klammt und Kollegen. Patienten mit bestehendem Leberversagen wiesen signifikant schlechtere ABiC-Werte gegenüber einer gesunden Vergleichsgruppe auf [24, 25]. Zusätzlich offenbarte sich ein enger Zusammenhang zwischen einer verminderten ABiC und der Schwere einer Lebererkrankung [25]. Genauso wie ein Einfluss der ABiC auf das Überleben; Überlebende der Studienphase präsentierten demnach signifikant häufiger einen ABiC-Wert $\geq 40\%$, Verstorbene dementsprechend Werte $< 40\%$ [24].

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun die ABiC, als neuerer Parameter der Leberfunktion, weiter charakterisiert werden. Dazu soll deren (prognostische) Bedeutung unter Berücksichtigung validierter Parameter und Einteilungssysteme bei ACLF-Patienten, anhand von in einer randomisierten kontrollierten Studie gewonnenen Daten, untersucht werden.

1.2.3. Weitere (Organ-)spezifische Laborparameter

Wie in der Einleitung aufgeführt, kommt es im Rahmen schwerer Lebererkrankungen auch zur Beeinträchtigung anderer Organe, deren Dysfunktion einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben haben (Multiorganversagen).

Dementsprechend ist neben der Beurteilung der Leberfunktion auch die Betrachtung anderer organspezifischer Parameter für die Einschätzung der Schwere der Erkrankung notwendig.

In der vorliegenden Arbeit wurde dementsprechend, neben der leberspezifischen HSA-Konzentration und der ABiC, eine Auswahl an vielfach validierten Parametern untersucht.

1.2.3.1. Hepatische Entgiftung (Bilirubin)

Im klinischen Alltag dient die Bilirubinkonzentration als Marker der hepatischen Eliminationsfähigkeit und wurde dementsprechend in dieser Arbeit zur Beurteilung der Leberfunktion analysiert.

Bilirubin entsteht u.a. beim Abbau von Erythrozyten. Es gilt in seiner indirekten Form (unkonjugiert) als lipophil und wird im Rahmen seines Stoffwechsels in die Leber transportiert. Dieser Transport geschieht mittels des Humanen Serum Albumins. Dabei bindet das indirekte Bilirubin in einer leichten, nicht-kovalenten Bindung an das HSA. Um später über die Galle ausgeschieden werden zu können, muss die Leber dieses indirekte Bilirubin enzymatisch zum direkten Bilirubin (hydrophil) konjugieren. Weiterhin sind auch stärkere, kovalente Bindungen zwischen Bilirubin und HSA möglich. In diesem Falle spricht man von Delta-Bilirubin, welches v.a. bei erhöhtem Bilirubinvorkommen, z.B. im Rahmen einer verminderten Leber-Eliminationsfähigkeit, im Blut nachzuweisen ist.

Der normale Spiegel des Gesamtbilirubins (= indirekt + direkt) im Serum liegt beim Menschen unter 22 $\mu\text{mol/l}$ (*Referenzwert Zentrallabor UMR*).

Eine Hyperbilirubinämie, deren auffälligstes Symptom der Ikterus ist, kann mehrere Ursachen haben. So unterscheidet man zwischen 3 Störungen, abhängig von der Lokalisation. Ein prähepatischer Ikterus kann z.B. im Rahmen einer Hämolyse entstehen, also dem vermehrtem Abbau von Erythrozyten. Dabei kommt es v.a. zur Anreicherung des indirekten Bilirubins. Leberfunktionsstörungen, z.B. im Rahmen einer Leberzirrhose, können zu einem intrahepatischen Ikterus führen. Durch Störungen im Transport, der enzymatischen Umwandlung

und/oder des intrahepatischen Galleabflusses kommt es v.a. zur Anreicherung des indirekten und/oder direkten Bilirubins. Galleabflussstörungen jenseits der Leber, z.B. durch Konkreme oder Tumoren, können zu guter Letzt zu einem posthepatischen Ikterus führen. Hierbei kommt es v.a. zur Anreicherung des direkten Bilirubins.

Als Funktionsparameter der Leber fließt die Bilirubinkonzentration in etwaige Prognosescores mit ein, u.a. den intensivspezifischen SOFA-, sowie die leberspezifischen MELD- und CHILD-Score (siehe Kap. 1.2.4.).

Zusammenfassend sind also bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen erhöhte Bilirubinspiegel zu erwarten. Zudem konnte bei derartigen Patienten beobachtet werden, dass erhöhte Konzentrationen einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellen [22, 26, 27]. Bezüglich der extrakorporalen Albumindialyse konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass mit deren Hilfe eine Methode zur Elimination von Bilirubin zur Verfügung steht [24, 28, 29].

1.2.3.2. Hämostase (Thrombozyten, INR)

Störungen des Hämostasesystems mit lebensgefährlichen Blutungen können im Rahmen schwerer Lebererkrankungen zum einen Ursache einer akuten Dekompensation sein. Zum anderen können jene aus dieser hervorgehen.

Grundsätzlich unterteilt sich das Gerinnungssystem in zwei Abschnitte. Kommt es zu einer Gewebs-/Gefäßverletzung, so setzt das primäre (zelluläre) System ein. Dabei führen zelluläre Bestandteile zu einem instabilen Defektverschluss. Gleichzeitig helfen diese auch bei der Initialisierung der sekundären (plasmatischen) Gerinnung. Hierbei bedingen etwaige, in der Leber synthetisierte, Gerinnungsfaktoren, in einer intrinsischen und extrinsischen Kaskade, eine Stabilisierung des Defektverschlusses.

Thrombozyten werden im Knochenmark gebildet. Sie dienen der zellulären Hämostase und führen mittels Adhäsion an beschädigtem Gewebe zum primären Defektverschluss. Der Referenzbereich liegt bei Erwachsenen zwischen 150 und 450 Gpt/l (*Referenzwert Zentrallabor UMR*).

Eine Thrombozytopenie geht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Ursachen dafür können vielfältig sein. Neben erblich bedingten Erkrankungen kann z.B. auch eine iatrogene

Thrombozytopenie im Rahmen einer medikamentösen Therapie herbeigeführt sein. Speziell bei Patienten mit schwerer Leberschädigung werden verminderte Thrombozytenkonzentrationen sehr häufig beobachtet (64 - 84 %). Dies resultiert zum einen aus einer verminderten Produktion des in der Leber gebildeten Hormons Thrombopoietin, welches die Thrombopoese antreibt, sowie einer Knochenmarksuppression (z.B. durch Infektionen, Medikamente). Ebenso ist auch ein erhöhter Verbrauch/Abbau dafür verantwortlich, bedingt u.a. durch Infektionen oder eine hepatisch bedingte Dysregulation von pro- und antifibrinolytischen Faktoren [30].

Des Weiteren ist als Notfallsituation im Rahmen einer Sepsis eine Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) möglich, auch Verbrauchskoagulopathie genannt. Dabei kommt es zur erhöhten, ungerichteten Aktivierung des Gerinnungssystems. Der erhöhte Verbrauch an Elementen des primären und sekundären Hämostasesystems führt zu einem anschließenden Defizit jeglicher Bestandteile. Eine erhöhte, unkontrollierte und damit lebensgefährliche Blutungsgefahr resultiert daraus.

Bei einer DIC betroffen wäre u.a. auch die Thromboplastinzeit (TPZ). Diese wird zur Ermittlung des Quick-Wertes gemessen. Dabei handelt es sich um eine Beurteilung des extrinsischen Teils der Gerinnungskaskade. In dieser führt eine Vielzahl an Gerinnungsfaktoren in komplexen Wechselwirkungen zur sekundären (plasmatischen) Gerinnung. Der Quick-Wert (angegeben in „%“) gibt die Gerinnungszeit im Vergleich zur Norm an. Ein Wert zwischen 70 % und 130 % gilt als Referenz (*Referenzwert Zentrallabor UMR*).

Verminderte Quick-Werte, damit eine erhöhte Blutungsneigung, finden sich z.B. iatrogen-bedingt durch medikamentöse Therapie mittels blutverdünnender Medikamente. Aber auch organische Ursachen können ursächlich sein. Bei stark eingeschränkter Leberfunktion, beispielsweise bei Patienten mit Leberzirrhose, führt eine unzureichende Synthese an Gerinnungsfaktoren zum Anstieg der Gerinnungszeit.

Auf Grund unterschiedlicher Messverfahren und-geräte in den jeweiligen Laboren ist eine umfassende Vergleichbarkeit der Quick-Werte durch laborabhängige Schwankungen nur bedingt aussagekräftig gewesen. Deshalb wurde durch die „World Health Organization“ (WHO) eine Umrechnung des Quick-Wertes, durch eine Kalibrierung der Reagenzien und Abgleich mit einem vorgegebenen Sensitivitäts-Index, in die „International Normalized Ratio“ (INR) ermöglicht [31].

Die INR ist dabei gegenläufig zum Quick-Wert; ein erhöhter INR-Wert ist also mit einer

erhöhten Blutungsneigung gleichzusetzen. Dabei liegt der Referenzbereich bei 0,85 - 1,15 (*Referenzwert Zentrallabor UMR*).

Speziell bei ACLF-Patienten konnten z.B. Garg und Kollegen signifikante Zusammenhänge zwischen gestörtem Hämostasesystem (Thrombozytopenie bzw. erhöhte INR) und der Mortalität beobachten [32].

Die Hämostase ist zudem Bestandteil in einer Reihe von Einteilungssystemen, so beim SOFA- (Thrombozyten), CHILD- und MELD-Score (INR) (siehe Kap. 1.2.4.).

1.2.3.3. Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin)

Eine schwerwiegende, aber potentiell reversible Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist das Hepatorenale Syndrom (HRS). Sie geht mit einer schlechten Prognose einher, die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei 3 Monaten [33].

Das HRS präsentiert sich definitionsgemäß durch eine geminderte Nierenfunktion, deutliche Veränderungen in der kardiovaskulären Funktion und eine Überaktivität des Sympathikus und Renin-Angiotensin-Systems [34]. Pathophysiologisch kommt es u.a. durch die zirrrose-bedingte portale Hypertension und periphere Vasodilatation zur Aszitesbildung und damit zu einer veränderten hämodynamischen Situation. Der intravasale Flüssigkeitsverlust wird nun vom Körper mittels neurohumoraler Gegenregulation versucht zu kompensieren. Um den renalen Perfusionsdruck bei bestehender Hypovolämie zu erhalten, kommt es dabei u.a. zu einer fortschreitenden renalen Vasokonstriktion und im weiteren Verlauf damit zu einer Niereninsuffizienz [34].

Je nach Schweregrad der Erscheinung, unterscheidet man zwischen dem moderaten HRS-Typ II (u.a. definiert durch eine Kreatininkonzentration von 133-226 $\mu\text{mol/l}$) und dem akut fortschreitendem HRS-Typ I (Kreatinin > 226 $\mu\text{mol/l}$) [34].

Kurativ kann das HRS nur mittels Lebertransplantation behandelt werden. Eine symptomorientierte Therapie besteht aus der Gabe eines Vasokonstriktors in Kombination mit HSA [34].

Unter Betrachtung des geschilderten Hintergrundes wurde deshalb im Rahmen dieser Arbeit die Nierenfunktion mit Hilfe zweier Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) analysiert. Harnstoff und Kreatinin dienen in der Klinik als Marker für die Elimination wasserlöslicher Stoffwechselprodukte und Substanzen.

Kreatinin ist dabei ein harnpflichtiges Abbauprodukt des Kreatins, einem Substrat zur Energieversorgung v.a. der Muskulatur. Bei normaler Nierenfunktion wird es über die glomeruläre Filtration ausgeschieden und besitzt eine Plasmakonzentration zwischen dem 15. und 75. Lebensjahr von 64 bis 104 $\mu\text{mol/l}$ (*Referenzwert Zentrallabor UMR*), ist aber stark abhängig von der körperlichen Konstitution und Ernährungsgewohnheiten.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wird die Kreatininkonzentration u.a. im Rahmen der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) angewendet [35]. Mit deren Hilfe kann eine Abschätzung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) getätigt werden. Diese Formel berücksichtigt, neben dem Serum-Kreatininspiegel, noch das Alter des Patienten, die Hautfarbe sowie die Geschlechtszugehörigkeit. Allerdings führt erst eine $\text{GFR} < 50 \%$ zu einem Kreatininanstieg (Kreatinin-blinder Bereich), weshalb die Beurteilung dieses Parameters bei initialem Nierenschaden weniger geeignet erscheint.

Weiterhin kann eine häufig vorliegende, kachektische Körperkonstitution bei Zirrhosepatienten zu fälschlich geringen Kreatininkonzentrationen führen.

Wie zu Beginn dieses Kapitels aufgeführt, zeigt sich ein erhöhter Kreatininspiegel z.B. im Rahmen des HRS (Typ I und II), bei dem es durch eine massive renale Minderdurchblutung zu einer (prärenalen) Niereninsuffizienz und damit zum Anstieg der harnpflichtigen Substanz im Blut kommt.

Eine weitere typische, harnpflichtige Substanz ist der Harnstoff. Anders als Kreatinin entsteht dieser v.a. in der Leber als Abbauprodukt des Proteinstoffwechsels (Harnstoffzyklus). Die normale Plasmakonzentration liegt zwischen 2,9 und 7,1 mmol/l (*Referenzwert Zentrallabor UMR*). Dabei unterliegt die Harnstoffkonzentration aber starken Schwankungen. Sie ist u.a. abhängig von der Zufuhr proteinhaltiger Nahrung, der Stoffwechsellage des Körpers (anabol oder katabol) sowie einer dys- bzw. regulierten Nierenfunktion.

Durch die Synthese in der Leber ist im Rahmen einer Leberschädigung, z.B. bei Leberzirrhose, also eine verminderte Harnstoffkonzentration im Serum zu erwarten bzw. möglich.

Ein erhöhter Serumspiegel wiederum würde sich u.a. bei einer Niereninsuffizienz bzw. beim akuten Nierenversagen zeigen oder beim Vorliegen einer katabolen Stoffwechsellage, z.B. im Rahmen einer Sepsis.

Die als wichtiger Therapiebaustein bei Niereninsuffizienz durchgeführte Dialyse beruft sich auf die Harnstoffkonzentration als Parameter für die Elimination harnpflichtiger Substanzen. Denn die Effektivität der Dialysebehandlung, also die für einen Patienten individuell angepasste Menge und Dauer an Therapie/Dialyse, lässt sich u.a. mit Hilfe des harnstoffabhängigen

Behandlungsindex (Kt/V) bestimmen. Dieser berechnet die fraktionelle Harnstoff-Clearance aus dem Körper (Produkt aus Harnstoff-Clearance (K) und der Dialysezeit (t), dividiert durch das Harnstoffvolumen des Organismus (V)) und damit die Dialyseeffektivität [36].

In vorangegangene Studien über Patienten mit Nierenversagen bei bestehender Leberzirrhose konnten bereits Zusammenhänge zwischen dem Nierenversagen und einer erhöhten Mortalität beobachtet werden [10, 11]. Auch ein Einfluss der extrakorporalen Albumindialyse (MARS) ist im Rahmen des HRS z.B. in einer Studie von Mitzner und Kollegen untersucht worden.

Hierunter konnte eine Absenkung des Nierenretentionsparameters Kreatinin dargestellt werden und auch eine Verbesserung des HRS [37].

Der Nierenretentionsparameter Kreatinin fließt in einige Einteilungssysteme zur Prognoseabschätzung mit ein, u.a. in die intensivspezifischen APACHE-II- und SOFA-, sowie den leberspezifischen MELD-Score (siehe Kap. 1.2.4.).

1.2.3.4. Immunsystem/Infektionen (Leukozyten, CrP)

Zu den möglichen Ursachen einer akuten Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose zählen Infektionen. Ein begünstigender Faktor dafür ist, dass es im Rahmen der Lebererkrankung zu einer zirrrose-assoziierten Immundysfunktion kommt. Darunter versteht man ein Zusammenspiel von einer Immunschwäche und einer systemischen Infektion [38]. Als eine der initialen Ursachen dieses komplexen, multilokulären Geschehens wird angenommen, dass der zirrrosebedingte Leberparenchyumbau u.a. auch die immunologische Funktion der Leber einschränkt. Dadurch kann nur eine verminderte Endotoxinbekämpfung stattfinden. Im späteren Stadium kommt es dann zu einer Endotoxin-Toleranz. Bei dieser führt die anhaltende Aktivierung des Immunsystems zur Erschöpfung und Reprogrammierung [38]. Künftige „Signale“ von Endotoxinen an die Immunzellen werden somit „toleriert“, Infektionen dadurch begünstigt.

Die im Knochenmark gebildeten Leukozyten gelten als Abwehr- bzw. Immunzellen des Körpers. Sie dienen somit der Eliminierung besagter Endotoxine. Der Referenzwert liegt bei Erwachsenen zwischen 4 und 9 Gpt/l (*Referenzwert Zentrallabor UMR*).

Eine Leukopenie kann z.B. medikamentenassoziiert sein, ebenso können hämatopoetische Erkrankungen ursächlich sein. Eine Leukozytose kann ebenfalls viele Ursachen haben, so u.a. im Rahmen von bakteriellen Infektionen, Leukämien, Medikamenteneinnahmen (z.B.

Glucocorticoide) oder Nikotinkonsum.

Weiterhin gelten sowohl die Leukopenie ($< 4 \text{ Gpt/l}$) als auch die Leukozytose ($> 12 \text{ Gpt/l}$), neben anderen Faktoren, zu den Kriterien in der Diagnostik der SIRS („Systemic inflammatory response syndrome“) [39]. Diese systemische Entzündungsreaktion zeigte bereits in Studien über Patienten mit Leberzirrhose einen Einfluss auf die Mortalität auf [40, 41]. Doch auch die Leukozytenzahl als isolierter Parameter präsentierte sich in einer Studie von Moreau und Kollegen als unabhängiger Prognosefaktor in der Entstehung einer ACLF, der Schwere der Erkrankung sowie der Mortalität [9].

Ein prognostischer Grenzwert der Leukozytenkonzentration, ab dem eine bestimmte Mortalitätsrate zu beobachten wäre, fand sich indes noch nicht [42].

Die Leukozytenzahl wird im APACHE-II Einteilungssystem zur Prognoseabschätzung berücksichtigt (siehe Kap. 1.2.4.).

Neben der Leukozytenzahl wurde in dieser Arbeit auch die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CrP) untersucht. Dabei handelt es sich um ein unspezifisches Akute-Phase-Protein. Es wird in der Leber synthetisiert und ist bei Entzündungen schnell und vermehrt im Blut zu finden. Seine Aufgabe liegt darin nach Gewebeschädigungen freigesetzte, endogene Toxine zu markieren und so dem Immunsystem zugänglich zu machen. Der Referenzwert liegt unter 5 mg/l (*Referenzwert Zentrallabor UMR*). Da es sich um einen unspezifischen Parameter handelt, lässt sich anhand der Höhe des Wertes am ehesten nur ein ungefähres Ausmaß der Entzündung abschätzen. Dezentale Erhöhungen zeigen sich eher bei viralen Infektionen, stärkere hingegen bei bakteriellen Infektionen. Eine genaue Differenzierung ist dadurch aber nicht möglich. Weiterhin sind erhöhte CrP-Werte u.a. auch bei chronischen Erkrankungen sowie Tumorkranken zu beobachten.

In einer Studie von Lazzarotto und Kollegen über Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose zeigte sich das CrP als zuverlässiger Parameter zur Identifizierung bakterieller Infektionen. Ebenso gingen erhöhte Werte mit einer erhöhten Mortalität einher [43]. Diesen Zusammenhang zwischen dem CrP-Wert und der Mortalität zeigten auch Cervoni und Kollegen, bei denen sich zusätzlich eine Konzentration $\geq 29 \text{ mg/l}$ als prognostischer Grenzwert bei Patienten mit Leberzirrhose beobachten ließ [44].

1.2.4. Einteilungssysteme

Neben den aufgeführten Laborparametern gibt es auch weiterführende, vielfach validierte Einteilungssysteme. Diese erlauben Einschätzungen zum Status des Patienten bzw. der Schwere der Krankheit und damit letztendlich der Prognose. Bei diesen Scores handelt es sich um einen Zusammenschluss mehrerer Kriterien bzw. Parametern, von denen einige aus dem vorangegangenen Kapitel wiederzufinden sind (siehe Kap. 1.2.3.).

Für diese Arbeit wurden 4 dieser validierten Einteilungssysteme untersucht, davon 2 intensivmedizinische und 2 leberspezifische.

1.2.4.1. Intensivmedizinische Einteilungssysteme

Die beiden hier betrachteten Prognosescores wurden nicht während der Studie, sondern erst nachträglich im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand der in den Patientenakten dokumentieren laborchemischen und klinischen Parametern berechnet (siehe Kap. 3.2.2.).

1.2.4.1.1. APACHE-II

Das APACHE Einteilungssystem (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist ein diagnoseunabhängiges, allgemeines Einteilungssystem bei intensivpflichtigen Patienten zur Abschätzung der Schwere einer Krankheit. Die erste Fassung wurde im Jahre 1981 von Knaus und Kollegen veröffentlicht [45]. Diese wurde modifiziert und 1985 in einer weniger komplexen Form (APACHE-II) publiziert [46]. Eine weitere Ausgabe, APACHE-III, wurde 1991 nachgereicht, im Vergleich zum Vorgänger arbeitet diese mit elektronischen Datenbanken [47]. Das APACHE-II Einteilungssystem besteht aus 3 Teilen, die mit zu addierenden Punktwerten einhergehen. So fließen 12 **physiologische Parameter** (je 0-4 Punkte, siehe Tab. 1-1), das **Alter** (0-6 Punkte, siehe Tab. 1-2) und der **Gesundheitszustand** des Patienten (0 oder 5 Punkte) in den Gesamtwert ein. Die maximal erreichbare Summe liegt bei 71. Die physiologischen Parameter werden dabei über 24 Stunden betrachtet, anschließend fließt der jeweils schlechteste Wert in die Messung mit ein.

Tab. 1-1: Physiologische Parameter

	Punkte				
	0	1	2	3	4
Temp. rektal (°C)	36 - 38,4	34 - 35,9 oder 38,5 - 38,9	32 - 33,9	30 - 31,9 oder 39 - 40,9	≤ 29,9 oder ≥ 41
MAD (mmHg)	70 - 109		50 - 69 oder 110 - 129	130 - 159	≤ 49 oder ≥ 160
HF (min ⁻¹)	70 - 109		55 - 69 oder 110 - 139	40 - 54 oder 140 - 179	≤ 39 oder ≥ 180
AF (min ⁻¹)	12 - 24	10 - 11 oder 25 - 34	6 - 9	35 - 49	≤ 5 oder ≥ 50
Oxygenierung: AaDO ₂ oder paO ₂ (mmHg)	AaDO ₂ < 200 oder PaO ₂ > 70	PaO ₂ 61 - 70	AaDO ₂ 200 - 349	AaDO ₂ 350 - 499 oder PaO ₂ 55 - 60	AaDO ₂ ≥ 500 oder PaO ₂ < 55
Art. pH	7,33 - 7,49	7,5 - 7,59	7,25 - 7,32	7,15 - 7,24 oder 7,6 - 7,69	< 7,15 oder ≥ 7,7
Natrium i.S. (mmol/l)	130 - 149	150 - 154	120 - 129 oder 155 - 159	111 - 119 oder 160 - 179	≤ 110 oder ≥ 180
Kalium i.S. (mmol/l)	3,5 - 5,4	3 - 3,4 oder 5,5 - 5,9	2,5 - 2,9	6 - 6,9	< 2,5 oder ≥ 7
Kreatinin i.S. (mg/100ml) [Verdopplung bei ANV]	0,6 - 1,4		< 0,6 oder 1,5 - 1,9	2 - 3,4	≥ 3,5
Hk (%)	30 - 45,9	46 - 49,9	20 - 29,9 oder 50 - 59,9		< 20 oder ≥ 60
Leukozyten (Gpt/l)	3 - 14,9	15 - 19,9	1 - 2,9 oder 20 - 39,9		< 1 oder ≥ 40
GCS	15 – aktueller GCS				

Quelle: Knaus et al. [46]

Tab. 1-2: Alter des Patienten

Punkte	0	2	3	5	6
Alter (Jahre)	≤ 44	45-54	55-64	65-74	> 75

Quelle: Knaus et al. [46]

Liegt eine Organinsuffizienz oder Immunschwäche in der Anamnese des nicht- oder notfallmäßig-operierten Patienten vor, so werden 5 Punkte hinzu addiert. Bei elektiv Operierten sind es derer 2 Punkte [46].

Bereits 1985 wurde eine Korrelation zwischen erhöhtem Gesamtpunktwert und erhöhtem Mortalitätsrisiko beschrieben, allerdings abhängig von der Art der Erkrankung [46].

Für das in der vorliegenden Arbeit behandelte Krankheitsbild der schweren Lebererkrankung konnten aber z.B. Kavli und Kollegen ebenfalls Zusammenhänge beobachten. So gingen APACHE-II Punktwerte > 30 mit einer Mortalitätsrate > 90% einher [48].

Ergänzend konnte in einer Studie über Patienten mit intensivpflichtiger Leberzirrhose weiterhin ein prognostisch relevanter Grenzwert von 19 Punkten ermittelt werden – bei einem Wert > 19 wurde entsprechend eine bedeutend höhere Mortalitätsrate beobachtet [26].

1.2.4.1.2. SOFA

Das SOFA-Einteilungssystem wurde ursprünglich entwickelt, um die Schwere von Organdysfunktionen (Multiorganversagen) bei septischen Patienten auf der Intensivstation zu quantifizieren (Sepsis-related Organ Failure Assessment) [49]. Später stellte sich dann heraus, dass diese Bewertungsstrategie auch bei nicht-septischen Patienten mit Organeinschränkungen greift. Die Abkürzung „SOFA“ blieb kurzerhand als „Sequential Organ Failure Assessment“ bestehen [50].

Zur Ermittlung des SOFA-Wertes werden spezifische Parameter von insgesamt 6 verschiedenen Organsystemen betrachtet. Diese Parameter sollen Aufschluss über die entsprechende Organfunktion geben. Im Einzelnen geht es dabei gleichwertig um das respiratorische, hämatologische, hepatische, kardiovaskuläre, zentralnervöse und renale System (siehe Tab. 1-3). Jede Funktion kann mit 0 (normale Funktion) bis 4 Punkten (Organversagen) charakterisiert

werden. Diese Punkte werden zum Gesamtpunktwert addiert, sodass ein maximaler SOFA-Wert von 24 erreicht werden kann.

Tab. 1-3: SOFA-Einteilungssystem

	Punkte				
	0	1	2	3	4
(Lunge) paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 + masch. Beatmung	≤ 100 + masch. Beatmung
(Gerinnung) Thrombozyten [Gpt/l]	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
(Leber) Bilirubin* (μmol/l) [mg/dl]	≤ 20 [< 1,2]	> 20-32 [1,2–1,9]	33-101 [2–5,9]	102-204 [6–11,9]	> 204 [≥ 12]
(Herz- Kreislauf) MAD oder Gabe von Vasopressoren (in μg/kg/min)	Keine Hypo- tension	MAD < 70 mmHg	Dopamin/ Dobutamin ≤ 5	Dopamin > 5 oder Adrenalin/ Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin/ Noradrenalin > 0,1
(ZNS) Glasgow coma scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
(Niere) Kreatinin** (μmol/l) [mg/dl] (bzw. Urinausscheidung/d)	< 107 [< 1,2]	> 107-175 [1,2–1,9]	176-300 [2–3,4]	301-440 [3,5–4,9] (bzw. < 500 ml/d)	> 440 [> 5] (bzw. < 200 ml/d)

*zur Bilirubin-Umrechnung von mg/dl in μmol/l: multiplizieren mit 17,1

**zur Kreatinin-Umrechnung von mg/dl in μmol/l: multiplizieren mit 88,4

Quelle: Ferreira et al. [51]

Ein Multiorganversagen und ein hoher Punktwert für jedes individuelle Organ zeigten sich mit erhöhten Mortalitätsraten verbunden [49, 52].

Weiterführend konnte die Bedeutung des Organversagens und damit des SOFA-Einteilungssystems auch jüngst durch eine internationale Task Force bei der Überarbeitung der Sepsis-Definition herausgestellt werden [53]. So dient der SOFA-Score, im Rahmen der neuen Sepsis-Definition, von nun an zur prädiktiven Beurteilung der Krankenhausmortalität bei Patienten mit Sepsis.

Speziell bei Patienten mit Leberzirrhose präsentierten sich ebenfalls Zusammenhänge zwischen der Anzahl an eingeschränkten Organen und der Mortalität [9]. Bei einem SOFA-Score > 12 offenbarte sich beispielsweise eine Mortalitätsrate $> 90\%$ [48].

In einer anderen Studie von Cholongitas und Kollegen konnte auch für den SOFA-Score ein prognostischer Grenzwert ermittelt werden. Dieser lag bei einem Gesamtpunktwert von 11. Ein Score > 11 ging entsprechend mit einer bedeutend höheren Mortalität einher (82 %) gegenüber einem Wert ≤ 11 (61 %) [26].

Zusätzlich konnte mit Hilfe dieses Einteilungssystems, im Vergleich mit einer Auswahl anderer Scores, bei Zirrhosepatienten die zutreffendste Prognose abgegeben werden [26, 54, 55].

1.2.4.2. Leberspezifische Einteilungssysteme

1.2.4.2.1. CTP

Das leberspezifische CHILD-Einteilungssystem (CTP, Child-Turcotte-Pugh) dient der Schweregradeinteilung einer chronischen Leberschädigung. Ursprünglich war es 1964 die Intention von C.G. Child und J.G. Turcotte mittels des CT-Systems das operative Risiko einer portosystemischen Shunt-Operation bei schwer lebererkrankten Patienten mit Varizenblutungen abzuschätzen [56]. Dabei beinhaltete die erste Fassung die Parameter Aszites, den Grad der hepatischen Enzephalopathie (HE), den Ernährungsstatus, sowie die Konzentrationen des Serum-Albumins und -Bilirubins. 1973 entwickelte R.N. Pugh dieses Einteilungssystem weiter. Im nun modifizierten CTP-Score wurde der Parameter Ernährungsstatus durch die Thromboplastinzeit (TPZ) ersetzt [57]. Auf Grund der bereits aufgeführten Problematik bezüglich der Vergleichbarkeit der TPZ, wurde diese auch im CHILD-Einteilungssystem durch die INR ersetzt (siehe Tab. 1-4). Pro Parameter können 3 Punkte erreicht werden, sodass ein Maximalwert von 15 möglich ist. Zusätzlich unterteilt man den Score in 3 (prognostische) Gruppen (5-6 Punkte = Child A; 7-9 Punkte = Child B; 10-15 Punkte = Child C).

Tab. 1-4: CHILD-Einteilungssystem

	Punkte		
	1	2	3
Aszites	kein	mäßig	viel
HE	keine	I° - II°	III° - IV°
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3
Albumin i.S. (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Bilirubin* i.S. (µmol/l)	< 34	34 - 51	> 51
[Bei cholestatischer Lebererkrankung]	[< 68]	[68 - 171]	[> 171]

*zur Bilirubin-Umrechnung von mg/dl in µmol/l: multiplizieren mit 17,1

Quelle: Bañares et al. [28]

Fernab des ursprünglichen Zwecks von 1964 haben viele Studien die prognostische Fähigkeit des CHILD-Einteilungssystems bei Patienten mit Leberzirrhose bereits herausgestellt. So zeigten sich regelmäßig Korrelationen zwischen der Höhe des CHILD-Gesamtpunktwertes und der Mortalität [54, 58, 59, 60, 61], sodass dieser Score nunmehr der Schweregradeinteilung bei Leberfunktionsstörungen dient.

Bei intensivpflichtigen Zirrhosepatienten lagen beispielsweise Mortalitätsraten von 41% (CHILD 10-11), 84% (CHILD 12-13) bzw. 92% (CHILD 14-15) vor [61].

Als Prognostischer Grenzwert konnte in einer anderen Studie über eine derartige Patientengruppe ein CHILD-Gesamtpunktwert von 11 beobachtet werden. Bei Werten > 11 lag eine bedeutend höhere Mortalität vor [26].

1.2.4.2.2. MELD

Das MELD-Einteilungssystem (Model for End-stage Liver Disease) wird zur Dringlichkeitsbeurteilung eines Lebertransplantates eingesetzt. Auch dieser Score wurde ursprünglich in einer anderen Absicht entwickelt. So sollte mit seiner Hilfe eine kurzfristige Prognose bei Patienten in Erwartung einer transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt-Operation (TIPS) abgeschätzt werden [62].

Zur Berechnung wurden die Parameter Serum-Kreatinin, -Bilirubin, die INR (errechnet aus der TPZ) und die Ätiologie der Zirrhose benötigt:

$$9,6 \times \log_e \left(\text{Kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \right) + 3,8 \times \log_e \left(\text{Bilirubin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \right) \\ + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 0,64 \times (\text{Ätiologie}^*)$$

* Ursache der Zirrhose: „0“ für alkohol- oder cholestasebedingt; „1“ für viral oder andere.

Zur Bilirubin-Umrechnung von mg/dl in µmol/l: multiplizieren mit 17,1.

Zur Kreatinin-Umrechnung von mg/dl in µmol/l: multiplizieren mit 88,4.

Laborwerte <1 werden auf 1 gesetzt

Quelle: Bañares et al. [28]

Für den Parameter Ätiologie zeigte sich ein nur minimaler Einfluss auf das Gesamtergebnis, weshalb dieser heutzutage in einer modifizierten Formel nicht mehr mit in die Berechnung einfließt [63]. Weiterhin wird ein Bestehen einer Dialysepflichtig berücksichtigt. So wird in diesem Falle ein Kreatininwert von 4,0 mg/dl angenommen.

Die Abkehr von der ursprünglichen Intention des MELD-Einteilungssystems geschah mit Hilfe von 4 unabhängigen Datensammlungen. Dabei offenbarte sich eine gute Prädiktion der 3-Monats-Mortalität auch bei Zirrhose-Patienten ohne TIPS [63].

Speziell Patienten auf der Warteliste für ein Lebertransplantat wurden in einer anderen Studie zwischen 1999 und 2001 beobachtet [64]. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe des MELD-Wertes und der 3-Monats-Mortalität. Diese lag bei einem Wert < 9 bei 1,9%, während ein Wert ≥ 40 mit einem Mortalitätsrisiko von 71,3 % beziffert war. Zusätzlich präsentierte sich das MELD-Einteilungssystem zuverlässiger in der Prädiktion als der bis dahin in die Beurteilung für eine Transplantation berücksichtigte CHILD-Prognosescore. Somit qualifizierte sich das MELD-Einteilungssystem als Kriterium für die Dringlichkeitsbeurteilung einer Transplantation bei Patienten mit Leberzirrhose. Dementsprechend wurde der MELD-Score seit 2002 in einer durch die UNOS (United Network for Organ Sharing) modifizierten Form zuerst in den USA, darauf folgend u.a. auch in Europa zur Verteilung von Lebertransplantaten eingesetzt [65].

Bezüglich eines prognostisch relevanten Grenzwertes konnte die bereits bei den anderen Einteilungssystemen aufgeführte Studie von Cholongitas und Kollegen bei einem MELD-Gesamtpunktwert >22 bedeutend höhere Mortalitätsraten beobachten [26].

1.3. Zusammenfassend

Die Entstehung sowie die Folgen einer schweren Dekompensation auf den gesamten Organismus bei Patienten mit Leberzirrhose beruhen auf einem komplexen, multifaktoriellen Geschehen, welches mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Wie erörtert, werden seit Jahrzehnten Laborparameter und Einteilungssysteme auf ihre prädiktive Kraft hin untersucht und eingesetzt, um dadurch u.a. schon früh Prognose und Therapie der Patienten effizient abschätzen bzw. lenken zu können.

Die für diese Arbeit speziell ausgesuchten Laborparameter und Einteilungssysteme haben somit in vielen vorangegangenen Studien ihre Bedeutung im Rahmen einer schweren Leberzirrhose bezüglich des Überlebens unter Beweis gestellt. Doch welchen Einfluss hat nun die Albumin-Bindungskapazität? Wie korreliert dieser verhältnismäßig neu darstellbare Parameter mit den nachgewiesenen Prognosefaktoren und damit dem Überleben?

Bisher gibt es zu diesen Fragen nur eingeschränkte Daten aus Studien mit zum Teil unzureichender Patientenzahl und ohne Analyse von Einteilungssystemen.

Die Daten aus der ersten Phase der multizentrischen MARS-RELIEF-Studie bilden somit die Grundlage zur Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der Albumin-Bindungskapazität im Kontext bzw. in gemeinsamer Analyse mit der Leber- und Nierenfunktion, der Hämostase, den Entzündungsparametern und einer Auswahl an klinisch relevanten Einteilungssystemen.

2. ZIEL UND FRAGESTELLUNGEN

2.1. Ziel

Ziel dieser Arbeit ist eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der ABiC und der 28-Tage Mortalität bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Dekompensation einer chronischen Leberzirrhose. Weiterhin soll ein Vergleich mit etablierten, anderen prognostischen Laborwerten und Einteilungssystemen erfolgen. Zusätzlich sollen Veränderungen im zeitlichen Verlauf der ABiC und anderer Laborparameter und Einteilungssysteme bei dieser Patientengruppe untersucht und hinsichtlich des Überlebens analysiert werden.

2.2. Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit sollen die Zusammenhänge zwischen der ABiC, einzelnen Laborparametern und Einteilungssystemen untersucht werden. Dazu dienen vorhandene Daten und Plasmaproben der ersten Phase einer randomisierten kontrollierten, klinischen, multizentrischen Studie bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Dekompensation einer chronischen Leberschädigung (Phase 1 der RELIEF Studie).

Zu Beginn soll in einem ersten Schritt in den asservierten Plasmaproben die ABiC bestimmt werden. Nachfolgend sollen, basierend auf den vorhandenen Laborwerten und klinischen Daten, die eingeschlossenen Patienten durch intensivmedizinische und leberspezifische Einteilungssysteme charakterisiert werden.

In der MARS-RELIEF Studie wurde eine Patientengruppe entsprechend der gegenwärtigen Therapie (Standard Medical Therapie – SMT) behandelt – im weiteren Verlauf als SMT-Gruppe aufgeführt. Eine andere Gruppe wurde zusätzlich mit einer extrakorporalen Elimination albumingebundener Toxine therapiert (SMT + MARS) - im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird diese Gruppe synonym als MARS-Gruppe bezeichnet. Unter Berücksichtigung eines möglichen Einflusses dieser zusätzlichen Therapie auf den klinischen Verlauf, sollen diese beiden Therapiegruppen separat analysiert werden. Da die SMT Gruppe den natürlichen Verlauf der Erkrankung repräsentiert und somit auch Aussagen zur Prognose dieser Erkrankung ohne leberspezifische Therapien ermöglicht, soll die Analyse der prognostischen Wertigkeit der ABiC

primär auf die SMT-Gruppe ausgerichtet sein. Analysen der gesamten Studienpopulation sowie der MARS-Gruppe sollen unterstützend hinzugezogen werden.

In der sich anschließenden Datenauswertung sollen die folgenden Fragestellungen für alle eingeschlossenen Patienten sowie auch unter Berücksichtigung der zugeordneten Therapiegruppe untersucht werden:

1. Zusammenhänge zwischen der 28-Tage Mortalität und der ABiC sowie bestimmter Laborwerte und der ermittelten Einteilungssysteme zu Studienbeginn.
2. Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen (ABiC, Laborwerte und Einteilungssysteme) dieser Studie.
3. Zusammenhänge zwischen der 28-Tage Mortalität und der zeitlichen Veränderung der ABiC sowie bestimmter Laborwerte und der ermittelten Einteilungssysteme im Studienverlauf.

Die einzelnen Fragestellungen sollen zunächst in einem univariaten Ansatz geklärt werden. Bei signifikanten Ergebnissen sollen diese dann auch in einer multivariaten Analyse weiter untersucht werden.

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. RELIEF-Studie

Die Daten aus der vorliegenden Arbeit stammen aus der 1. Phase der MARS-RELIEF-Studie, die zwischen Oktober 2001 und Februar 2003 erhoben wurden [66]. Nach dem Ergebnis der Auswertung der 1. Phase wurde die RELIEF-Studie mit modifizierten Ein-/Ausschlusskriterien fortgeführt [28].

Es handelte sich um eine offene kontrolliert randomisierte, europäisch klinische multizentrische Studie. Bei dieser wurden Patienten mit schwerer, akuter Dekompensation bei chronischem Leberversagen in Abhängigkeit der Schwere der Lebererkrankung in zwei unterschiedlichen Behandlungsgruppen verglichen. Gegenübergestellt wurde eine konventionell behandelte Patientengruppe (SMT, standard medical therapy) sowie eine Gruppe, bei der die konventionelle Therapie durch eine extrakorporale Albumin Dialyse (MARS) erweitert wurde. Bei dem extrakorporalen MARS-Verfahren, entwickelt von Dr. J. Stange und Dr. S. Mitzner an der Universität Rostock, wird das Blut an einer Spezialmembran entlanggeführt. Mit Hilfe dieser Membran können albumingebundene Toxine in ein gegengeschaltetes albuminhaltiges Dialysat übergehen und somit aus dem Blut entfernt werden. In der Studie wurden CE-gekennzeichnete MARS-Maschinen und –Sets (Teraklin AG, Deutschland) in Kombination mit einer Dialysemaschine für 8 Stunden pro Behandlung verwendet.

Das primäre Ziel war es, den Einfluss bzw. die Bedeutung der Elimination albumingebundener Substanzen durch die MARS-Therapie im Hinblick auf das transplantationsfreie 28-Tage-Überleben zu untersuchen. Sekundär wurden zudem das transplantatfreie 90-Tage-Überleben, die Krankenhaussterblichkeit innerhalb von 3 Monaten, der Zeitverlauf des klinischen Zustandes (Anzahl und Schweregrad von aufgetretenen Komplikationen), Veränderungen der Vitalparameter, Einteilungssysteme und Laborwertveränderungen sowie ökonomische Aspekte (Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage auf der Intensivstation, Wiederaufnahmen im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten) analysiert. Die Studiendauer eines einzelnen Patienten war also auf 3 Monate angesetzt (29 Behandlungstage (= Studienphase) + zwei Monate Nachuntersuchungen).

Als zu erfüllende *Einschlusskriterien*, welche nach einer mindestens 24 stündigen Präphase nach Auflistung erneut evaluiert wurden, galten:

1. Unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten oder seiner Angehörigen
2. Alter > 18 Jahre
3. Patienten mit einer akuten schweren klinischen Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Leberschädigung (festgestellt anhand von klinischen Zeichen oder bildgebender Darstellung), ausgelöst durch ein präzipitierendes Ereignis (Entzündung, Blutung, Alkoholabusus oder Volumenverlust) und
4. Intrahepatische Cholestase (Bilirubin > 5 mg/dl oder > 85 µmol/l) ohne Anhalt für extrahepatische Genese und mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - a. Hepatorenales Syndrom (eingeschränkte Nierenfunktion, Kreatinin > 1,5 mg/dl und
 - b. z.B. Oligo/-Anurie ohne Anhalt für Volumendepletion (z.B. ZVD > 8 cm H₂O) oder bestehende/bekannte eingeschränkte Nierenfunktion) und/oder
 - c. Hepatische Enzephalopathie ≥ II°

Ausschlusskriterien waren:

1. Zunehmender Ikterus und Verschlechterung als natürlicher Verlauf einer chronischen Leberschädigung ohne auslösendes Ereignis
2. Schwere Infektion, antibiotische Behandlung weniger als 24 Stunden
3. Nicht beherrschbare oder unkontrollierte bzw. aktive Blutung innerhalb der letzten 48 Stunden (Transfusionsbedarf, hämodynamische Instabilität entsprechend den BAVENO II Kriterien)
4. Bekanntes Hepatozelluläres Karzinom > 4 cm oder Infiltration des portalvenösen Systems
5. Schwere kardiopulmonale Dekompensation (NYHA ≥ 2)
6. Schwangerschaft / Stillzeit
7. Hämodynamische Instabilität (MAP < 60 mm Hg) trotz Vasopressor (Norepinephrine > 1 µg/kg/min)
8. Klinischer Anhalt für bestehende disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC)
9. Anhalt für Koma nichtheptatischer Genese
10. Extrahepatische Cholestase
11. Vorbestehende Nierenerkrankung
12. Ausgedehnte chirurgische Maßnahmen innerhalb der letzten 4 Wochen oder bestehende chirurgische Probleme
13. Bekannte HIV Infektion

Mit Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten nach mindestens 24 Stunden randomisiert einer der beiden Behandlungsgruppen (SMT oder SMT + MARS) zugeordnet. Dies wurde unter Berücksichtigung der Schwere ihrer Erkrankung und der damit verbundenen Prognose (Stratum I: MELD Score ≥ 20 , Stratum II: MELD < 20) durchgeführt.

In der nun beginnenden Studienphase fanden an vorgegebenen Studientagen (0/4/7/14/21/28) eingehend dokumentierte Untersuchungen statt. Bestandteil davon war u.a. eine Bestimmung von Status, Laborwerten und Einteilungssystemen. Zusätzliche Nachuntersuchungen wurden in der 8. und 12. Woche, optional auch in der 6. und 10. Woche durchgeführt.

Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlungsphase, ohne Erfassung der Daten in die Per-Protokoll-Analyse, war bei Patienten vorgesehen, die eine MARS-Behandlung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen krankheitsbedingt nicht erhalten konnten (z.B. durch hämodynamische Instabilität MAP < 60 mmHg trotz Vasopressoren (Norepinephrine > 1 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$) oder akute Blutungen mit einem Transfusionsbedarf von zwei oder mehr Einheiten/d) bekamen. Wenn sich der Zustand des Patienten gebessert hatte, war eine Weiterführung der Therapie möglich. Zusätzlich galten z.B. die Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder der Entzug der Einwilligungserklärung als vorzeitiges individuelles Studienende (drop put).

Die MARS-Therapiegruppe erhielt, abhängig vom Therapieerfolg, zusätzlich bis zu 10 MARS-Behandlungen innerhalb der ersten 21 Tage. Die ersten 4 Behandlungen wurden zwischen Tag 0 und 4 durchgeführt (siehe Abb. 3-1).

Die MARS-Therapie wurde ausgesetzt und als Ansprechen der Therapie gewertet, wenn einer der folgenden Punkte erfüllt war:

1. Creatinin-Clearance > 40 ml/min oder Verdopplung der ursprünglichen Creatinin-Clearance an den zwei vorherigen Tagen und
2. hepatische Enzephalopathie $\leq \text{I}^\circ$ und
3. ein Abfall des Bilirubinkonzentration (≥ 20 %) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ohne extrakorporale Therapie.

3.1.1. Patienten

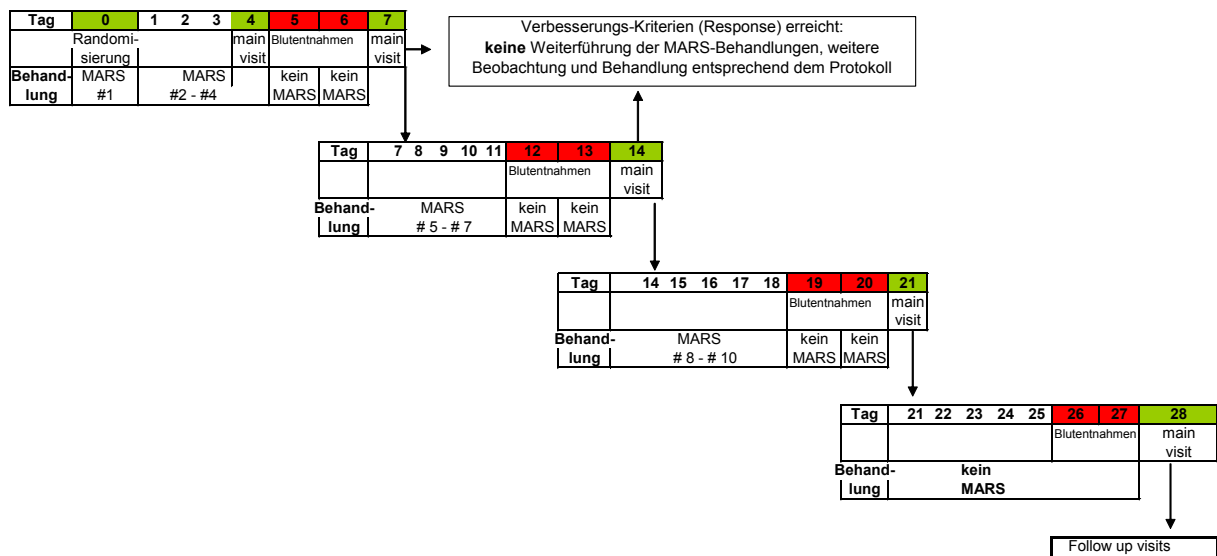


Abb. 3-1: Behandlungsschema

In die Phase 1 der Studie wurden 58 Patienten (SMT: n= 28; MARS: n = 30) zwischen Oktober 2001 bis Februar 2003 eingeschlossen und deren Daten gesammelt (siehe Tab. 3-1).

Tab. 3-1: Teilnehmende Zentren und Patientenverteilung

Patientenanzahl	58
Durchschnittsalter	48,26 (± 12,05) Jahre
Geschlecht	17 Frauen; 41 Männer
Zentren	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barcelona, Spanien - Clínic Barcelona, Hospital Universitari (1 Patient) 2. Freiburg, Deutschland - Klinikum der Albert-Ludwig-Universität Freiburg (5 Patienten) 3. London, England - KING'S Healthcare NHS Trust of King's College Hospital (16 Patienten) 4. Rostock, Deutschland – Universitätskrankenhaus Rostock, Abteilung für Innere Medizin (7 Patienten) 5. London, England - Institute of Hepatology Royal Free and University College London School of Medicine (15 Patienten) 6. Zürich, Schweiz - Universitätsspital Zürich, Abt. für Gastroent. (4 Patienten) 7. Rom, Italien - Dept. of Medical Pathology, Catholic University of Rome (7 Patienten) 8. Berlin, Deutschland - Campus Charite Mitte, Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (2 Patienten) 9. Bonn, Deutschland – Universitätskrankenhaus, Medizinische Klinik und Poliklinik I (1 Patient)

3.2. Methoden

3.2.1. Laborarbeit/Datengewinnung der ABiC

Von den eingeschlossenen Patienten-Rückstellproben standen 133 Asservate zur Bestimmung der ABiC zur Verfügung (siehe Tab. 3-2).

Tab. 3-2: Übersicht der Rückstellproben

Tag	Rückstellproben	Gruppenzugehörigkeit
0	29	11 SMT 18 MARS
4	28	11 SMT 17 MARS
7	28	12 SMT 16 MARS
14	21	9 SMT 12 MARS
21	15	8 SMT 7 MARS
28	12	6 SMT 6 MARS

Die Bestimmung der ABiC erfolgte, wie schon in einigen Arbeiten zuvor [25], mittels Messung eines fluoreszierenden Markers (Dansylsarcosine, DS, CAS 72517-44-3, Sigma Chemical, Deutschland), der spezifisch an Albumin bindet (Diazepam-Bindungsstelle, Bindungsstelle II) [23].

Dazu wurden die Proben mit Hilfe von phosphatgepufferter Salzlösung (PBS; phosphate-buffered saline) auf eine Konzentration von je 150 µmol/l in ein Centrisart-Röhrchen verdünnt. Zu jeder Probe wurde dieselbe Menge und Konzentration des Fluoreszenz-Markers Dansylsarcosine (DS) gegeben. Um Beeinflussung der Fluoreszenz-Messung durch weitere Plasma-Bestandteile zu verhindern, wurden die ungebundenen Marker-Moleküle durch Ultrafiltration abgetrennt (Centrisart I, Sartorius Göttingen, cut off 20.000 Da). Anschließend wurden 50 µl dieses Ultrafiltrats in 96-Wells Platten pipettiert und 50 µl PBS oder 50 µl eines Fluoreszenzverstärkers (Falb), bestehend aus einer 300 µmol/l Albumin-Lösung, hinzugegeben. Die Fluoreszenz-Messung erfolgte nun bei 355/460 (355 nm Exzitation; 460 nm Emission), 335/485 und 355/538 (Fluoroscanner, Labsystems, Finnland). Die Mittelwerte wurden aus 6 einzelnen Messungen ermittelt, wobei die Messwerte um die Leerwerte korrigiert wurden.

Zum Vergleich wurde das Prozedere zeitgleich mit Referenzen durchgeführt, dazu diente Standard-Albumin (= 100 %). Im Speziellen handelte es sich dabei um ein virusinaktiviertes

Human Serum Albumin aus konzentriertem Plasma (Biseko; Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Deutschland).

Die Bindungskapazität des Markers DS wurde durch folgende Gleichung quantifiziert:

$$ABiC (\%) = \frac{\text{Fluoreszenz im Ultrafiltrat der Referenz}}{\text{Fluoreszenz im Ultrafiltrat der Probe}} \times 100$$

3.2.2. Einteilungssysteme

Die intensivmedizinischen Einteilungssysteme (APACHE-II, SOFA) wurden retrospektiv anhand der vorhandenen Daten ermittelt, da diese nicht im Rahmen der Studie selbst erfasst wurden.

Für die Berechnung des APACHE-II-Scores (siehe Kap. 1.2.4.1.1.) waren die folgenden Parameter in den Protokollen enthalten: Alter, Körpertemperatur, Herz- und Atemfrequenz, pH-Wert, Natrium i.S., Kalium i.S., Kreatinin i.S., Hämatokrit, Leukozytenkonzentration und die Glasgow Coma Scale (GCS). Bei der GCS handelt es sich um eine häufig in der Intensivmedizin genutzten Skala, anhand derer zügig eine Einschätzung zum Bewusstseinsstatus des Patienten abgeschätzt werden kann. Sie summiert sich aus den 3 Kategorien „Augen öffnen“ (1-4 Punkte), „verbale Reaktion“ (1-5 Punkte) und „motorische Reaktion“ (1-6 Punkte) und kann zwischen 3-15 Punkte erreichen, wobei 15 Punkte eine uneingeschränkte Bewusstseinslage charakterisieren. Die bei der APACHE-II Bestimmung zusätzlich addierten Punkte bei Vorliegen einer Organinsuffizienz bzw. Immunschwäche wurden durch die Angaben der dokumentierten Patientendaten ermittelt.

Des Weiteren war der (bei den physiologischen Parametern berücksichtigte) Kreatinin-Wert in der Berechnung des APACHE-II-Scores bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens zu verdoppeln (siehe Tab. 1-1). Dementsprechend wurde der Kreatinin-Wert bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit verdoppelt, wenn mehr als 0 Punkte vorlagen und keine Angaben bezüglich eines chronischen Nierenversagens in der Vorgeschichte aufgeführt waren.

Die Parameter Mittlerer Arterieller Druck (MAD) und Oxygenierung wurden mittels folgender Formeln berechnet und bei fehlenden Angaben Anpassungen unter den aufgeführten Annahmen durchgeführt:

- Der MAD wurde mit Hilfe des dokumentierten sys- und diastolischen Drucks berechnet:

$$MAD \text{ (mmHg)} = \text{diast. Druck} + \frac{1}{3} \times (\text{syst. Druck} - \text{diast. Druck})$$

- Die Oxygenierung/Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$) wurde (mit Hilfe der Alveolargasgleichung (pAO_2)) berechnet:

$$AaDO_2 = pAO_2 - paO_2, \text{ wobei}$$

$$pAO_2 = (pB - pH_2O) \times FiO_2 - (paCO_2 \div RQ)$$

pB = Luftdruck auf Meereshöhe = 706 mmHg

pH_2O = Wasserdampfdruck bei 37°C = 47 mmHg

FiO_2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Normwert 0,21; bei beatmeten Patienten wurde dieser im Rahmen der Studie auf 0,7 festgesetzt

RQ = respiratorischer Quotient = CO_2 -Abgabe/ O_2 -Aufnahme; im Rahmen der Studie festgesetzt auf 0,82

Für die Bestimmung des SOFA-Scores (siehe Kap. 1.2.4.1.2.) waren Angaben zu folgenden (Organ-) Systemen in den Patientenakten bzw. Studiendokumenten aufgeführt: Gerinnung (Thrombozyten), Leber (Bilirubin), ZNS (GCS) und Niere (Kreatinin).

Die Werte für die Lunge (paO_2/FiO_2) und das Herz-Kreislaufsystem (MAD) wurden berechnet und fehlende Angaben durch folgende Annahmen angepasst:

- Der FiO_2 wurde bei nicht beatmeten Patienten auf den Normwert (0,21) und bei beatmeten Patienten auf 0,7 definiert. Anschließend erfolgte die Berechnung mit Hilfe des protokollierten paO_2 .
- Da eine Angabe bezüglich der Katecholamin-Einnahme/Verabreichung aus den Protokollen nicht erfolgen konnte, wurden im Rahmen dieser Arbeit nur Werte von 0 ($MAD > 70$) und 1 ($MAD < 70$) vergeben.
- Der MAD wurde mit Hilfe des gegebenen sys- und diastolischen Drucks berechnet:

$$MAD \text{ (mmHg)} = \text{diast. Druck} + \frac{1}{3} \times (\text{syst. Druck} - \text{diast. Druck})$$

3.2.3. Statistische Auswertung/Auswertungskategorien

Zur Datenerfassung diente das Programm Microsoft Excel® 2010 für Windows. Die Auswertung wurde mit Hilfe des Programms IBM® SPSS® Statistics, Version 20 für Windows durchgeführt. Auf Grund geringer Fallzahlen erfolgte die univariate Analyse durch Nichtparametrische Tests. In Abhängigkeit von den zu erfassenden Daten wurde entweder der Wilcoxon- (bei abhängigen Stichproben) oder der Mann-Whitney-U-Test (bei unabhängigen Proben) verwendet. Die Ergebnisse werden, trotz Verwendung nichtparametrischer Analyseverfahren, in Form von Mittelwert \pm Standardabweichung oder Häufigkeiten (%) angegeben.

Zur Analyse von Häufigkeiten diente der Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Die Bewertung der Korrelation erfolgte mittels Korrelationskoeffizienten nach Spearman Rho. Eine mäßige Korrelation wird bei einem Koeffizienten $r_s = 0,3 - 0,5$ angenommen, eine starke Korrelation für $r_s = 0,5 - 0,7$ und eine sehr starke Korrelation für $r_s > 0,7$.

Die statistische Signifikanz wurde für ein $p \leq 0,05$ definiert.

Zur Beurteilung der Heterogenität/Variabilität von ermittelten Werten wurde der Variationskoeffizient (CV) angewendet. Dieser setzt sich aus der Standardabweichung und Mittelwert zusammen und wird in Prozent angegeben:

$$CV = \frac{SD}{MW} * 100$$

Parameter mit signifikanten Ergebnissen in der univariaten-, sowie z.T. auch andere nichtsignifikante Modellparameter (Näheres hierzu im entsprechenden Teil der Auswertung), wurden in die multivariate Analyse aufgenommen, in der das Modell der binär logistischen Regression mit der Methode Rückwärts schrittweise gewählt wurde. Laborparameter und Einteilungssysteme wurden zudem getrennt untersucht, da die Erstgenannten bereits in die Scores mit einfließen und auf Grund der Multikollinearität eine Interpretation der Ergebnisse bei der Auswertung schwierig wäre.

Bei der Analyse von Werte-Veränderungen im Studienverlauf wurde zudem sekundär die „last observation carried forward“ (LOCF) Methode eingesetzt. Dabei wurden von verstorbenen Patienten die zuletzt aufgeführten Werte übernommen (complete case analysis).

4. ERGEBNISSE/AUSWERTUNG

4.1. Charakteristik der Patienten zu Studienbeginn

Tab. 4-1: Charakteristik der Patienten zu Studienbeginn

	Gesamtgruppe			Behandlungsgruppe						
				SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	58	22,6	6,3	28	22,7	6,5	30	22,6	6,1	0,803
ABiC (%)	29	43,5	16,9	11	52,6	20,5	18	37,8	11,7	0,05
Bilirubin (µmol/l)	58	375,8	184,9	28	345,3	171,8	30	404,3	194,9	0,228
Thrombozyten (Gpt/l)	58	95,0	70,0	28	101,8	71,8	30	88,6	68,9	0,455
INR	58	2,1	0,9	28	2,1	1,0	30	2,0	0,7	0,612
Kreatinin (µmol/l)	55	185,4	119,7	28	181,7	123,2	27	189,3	118,2	0,814
Harnstoff (mmol/l)	56	17,3	13,0	28	16,5	12,3	28	18,2	13,8	0,724
Leukozyten (Gpt/l)	58	14,2	7,8	28	13,9	7,0	30	14,5	8,6	0,827
CrP (mg/l)	37	62,1	54,2	18	51,3	47,6	19	72,2	59,2	0,167
APACHE-II	35	16,0	7,3	17	17,4	7,2	18	14,7	7,4	0,275
SOFA	44	10,7	3,2	21	10,9	3,3	23	10,6	3,3	0,714
CHILD	58	12,1	1,4	28	12,0	1,5	30	12,2	1,4	0,81
MELD	55	25,8	9,2	28	26,0	10,1	27	25,5	8,3	0,774

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

4.2. Analyse der Ausgangssituation (Studienbeginn)

Untersucht wurden Laborparameter der Leber- (HSA, ABiC, Bilirubin) und Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff) sowie der Hämostase (Thrombozyten, INR) und Entzündungssituation (Leukozyten, CrP). Ebenso wurden 4 Einteilungssysteme analysiert, zwei intensivspezifische (APACHE-II, SOFA), sowie zwei leberspezifische (CHILD, MELD). Es offenbarten sich zu

Studienbeginn zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen, auf die in den folgenden Abschnitten im Detail eingegangen wird.

4.2.1. ABiC

4.2.1.1. Gesamtgruppe

Die gemessene ABiC zu Studienbeginn war deutlich eingeschränkt ($43,5\% \pm 16,9\%$; siehe Tab. 4-1).

Dabei war die Bindungskapazität signifikant geringer bei den Verstorbenen gegenüber den Überlebenden ($38,9\% \pm 15,6\%$ vs. $50,9\% \pm 17,0\%$; $p = 0,045$, siehe Tab. 4-2).

Tab. 4-2: Univariate Analyse der Laborwerte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	33	21,8	6,3	25	23,7	6,1	0,200
ABiC (%)	18	38,9	15,6	11	50,9	17,0	0,045
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	33	387,5	199,1	25	360,4	167,2	0,759
Thrombozyten (Gpt/l)	33	83,3	60,6	25	110,4	79,4	0,111
INR	33	2,3	1,0	25	1,7	0,5	0,006
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	31	193,2	107,4	24	175,4	135,6	0,209
Harnstoff (mmol/l)	32	20,9	13,9	24	12,6	10,1	0,012
Leukozyten (Gpt/l)	33	15,2	8,5	25	13,0	6,8	0,235
CrP (mg/l)	23	68,9	65,2	14	50,9	26,8	0,963

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

In einer vorangegangenen Analyse von Patienten mit einer Leberschädigung offenbarten Verstorbene signifikant häufiger ABiC-Werte $< 40\%$ gegenüber den Überlebenden [24]. Daher wurde dieser Grenzwert für eine Kategorisierung auch in dieser Analyse verwendet.

In der vorliegenden Arbeit lag bei den Verstorbenen ebenfalls eine ABiC $< 40\%$ häufiger vor ($72,7\%$ (13/18) vs. $27,3\%$ (3/11); $p = 0,018$, siehe Tab. 4-3).

Tab. 4-3: Einteilung der ABiC-Werte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Einteilung ABiC	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≥ 40%	5	27,8	8	72,7	0,018
< 40%	13	72,2	3	27,3	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Albumin-Bindungskapazität und der Albuminkonzentration ($r_s = 0,606$, siehe Tab. 4-4).

Es war also eine erniedrigte ABiC mit einem geringen HSA-Wert assoziiert (siehe Abb. 4-1).

Tab. 4-4: Korrelationen zwischen der ABiC und Laborparametern zu Studienbeginn

Korrelationen (r_s^*) der ABiC mit:	Gesamtgruppe	
	n	r_s^*
Albumin (g/l)	29	0,606
Bilirubin (μmol/l)	29	-0,252
Thrombozyten (Gpt/l)	29	0,107
INR	29	-0,279
Kreatinin (μmol/l)	27	-0,352
Harnstoff (mmol/l)	28	-0,319
Leukozyten (Gpt/l)	29	-0,143
CrP (mg/l)	18	-0,180

* Korrelation nach Spearman Rho

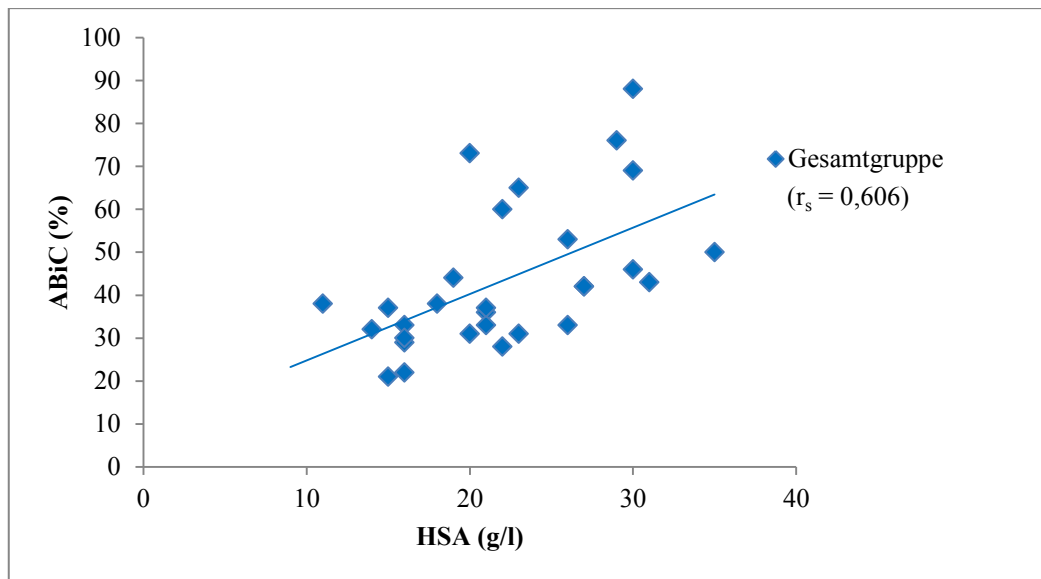


Abb. 4-1: Korrelation der ABiC mit der HSA-Konzentration

Weiterhin fand sich für die ABiC eine mäßige, negative Korrelation mit den Nierenretentionsparametern Kreatinin ($r_s = -0,352$) und Harnstoff ($r_s = -0,319$). Je ausgeprägter also die Nierenfunktionseinschränkung, umso geringer war die ABiC (siehe Abb. 4-2).

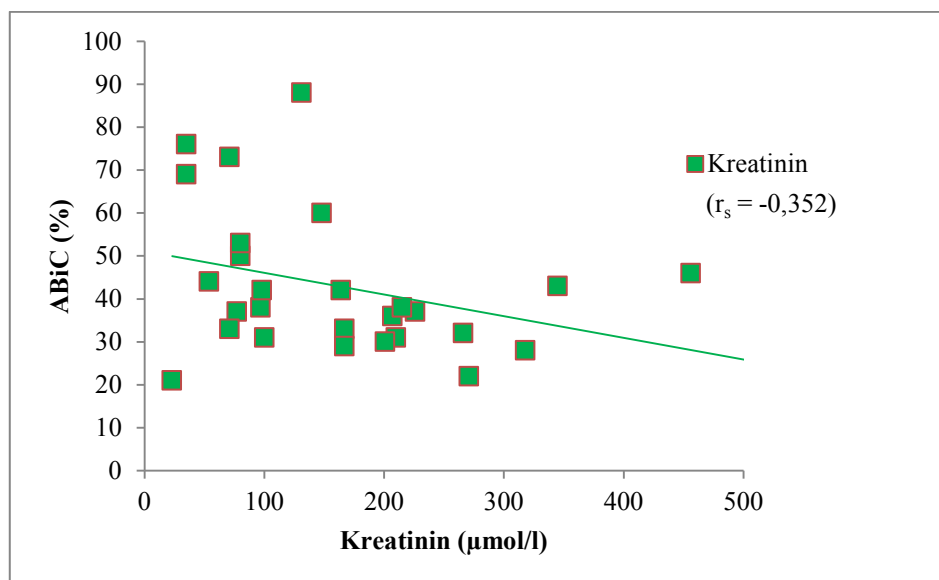


Abb. 4-2: Korrelation der ABiC mit der Kreatinin-Konzentration

Bezüglich der Einteilungssysteme zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Scores und der Albumin-Bindungsfunktion. Je schwerer die Erkrankung bzw. ungünstiger die Prognose, umso

geringer war die ABiC. So fanden sich mäßige Zusammenhänge zwischen der ABiC mit dem intensivspezifischem SOFA- ($r_s = -0,358$) sowie den lebespezifischen CHILD- ($-0,340$) und MELD-Scores ($r_s = -0,343$). Der Zusammenhang zwischen der ABiC und dem APACHE-II war nur gering (siehe Tab. 4-5).

Tab. 4-5: Gruppenunterschiede der Korrelationen zwischen der ABiC und den Einteilungssystemen zu Studienbeginn

Korrelationen (r_s^*) der ABiC mit:	Gesamtgruppe	
	n	r_s^*
APACHE-II	20	-0,107
SOFA	25	-0,358
CHILD	29	-0,340
MELD	27	-0,343

* Korrelation nach Spearman Rho

Demzufolge waren z.B. erniedrigte ABiC-Werte mit prognostisch ungünstigen SOFA-Punktwerten assoziiert (und umgekehrt) (siehe Abb. 4-3).

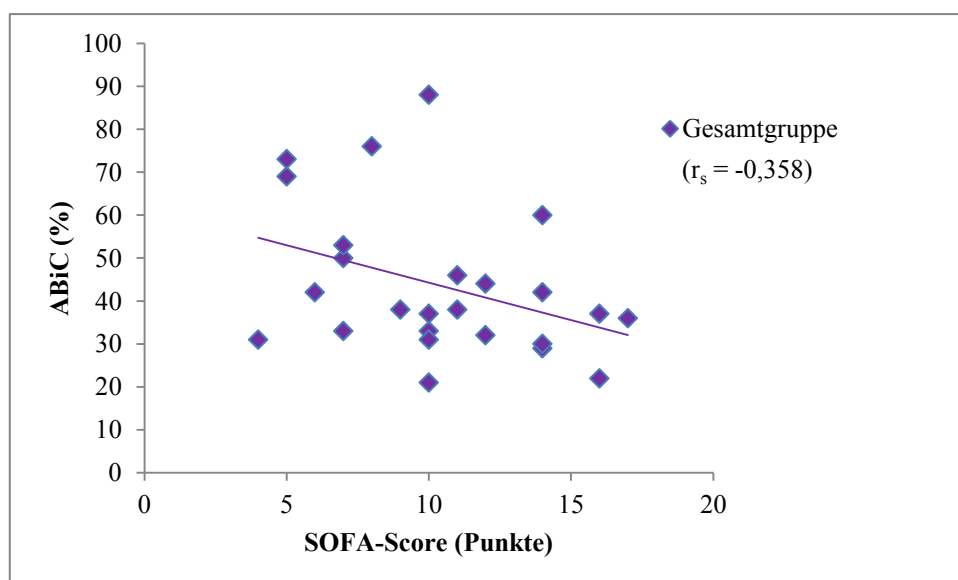


Abb. 4-3: Korrelation zwischen ABiC und SOFA-Score

Ein Zusammenhang zwischen niedrigen ABiC-Werten und schlechten Prognosescores zeigten sich auch für die leberspezifischen Einteilungssystemen (siehe Abb. 4-4 und 4-5).

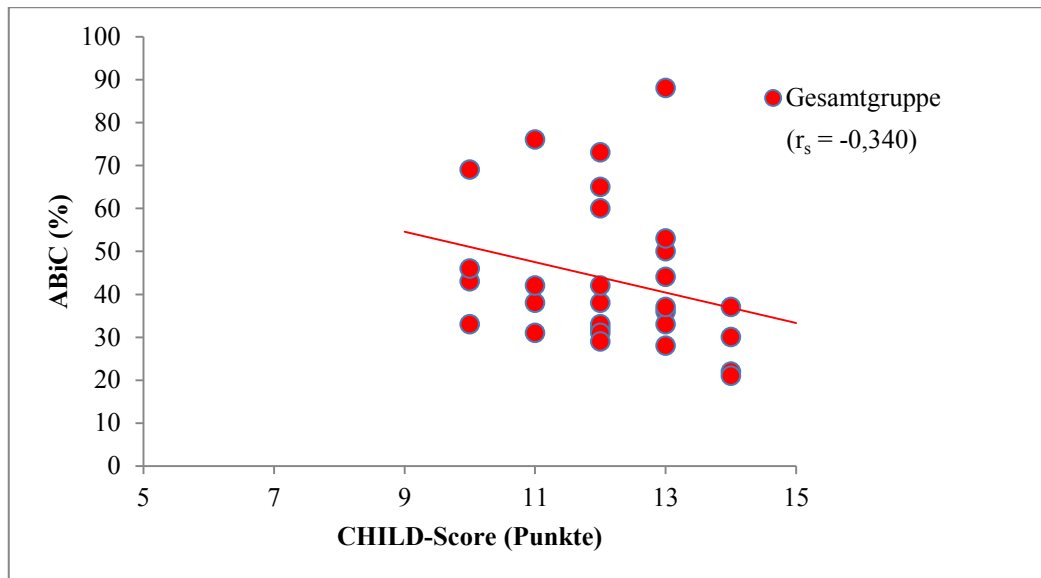


Abb. 4-4: Korrelation zwischen ABiC und CHILD-Score

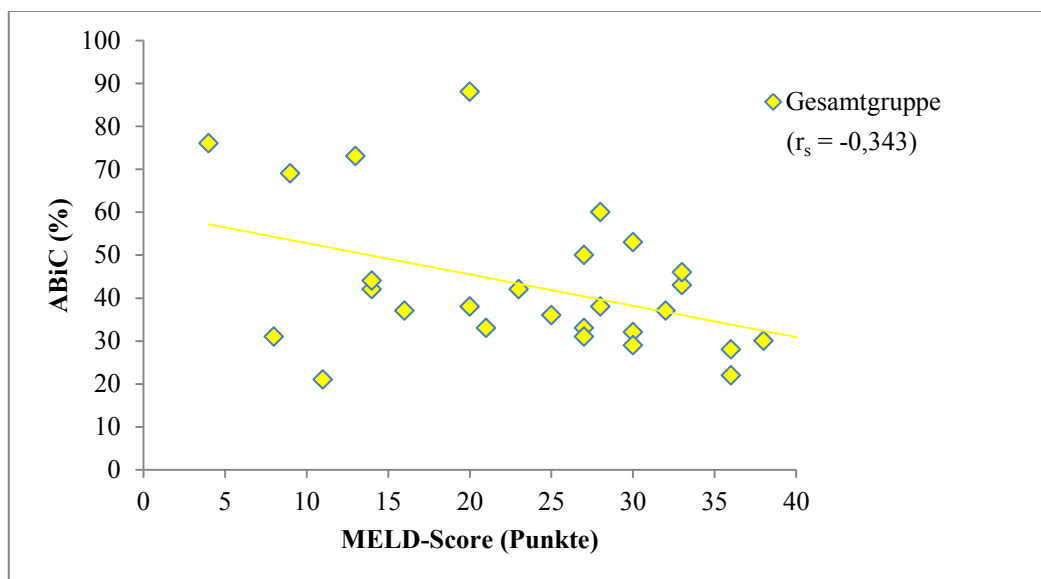


Abb. 4-5: Korrelation zwischen ABiC und MELD-Score

4.2.1.2. Therapiegruppenspezifische Analyse

Der Vergleich der ABiC-Mittelwerte beider Behandlungsgruppen offenbarte bereits, dass es einen signifikanten Unterschied zu Studienbeginn gab (siehe Tab. 4-1). Die Patienten der SMT-Gruppe wiesen zu Studienbeginn eine durchschnittlich höhere ABiC auf als die Patienten der MARS-Gruppe ($52,6\% \pm 20,5\%$ vs. $37,8\% \pm 11,7\%$; $p = 0,050$).

In der konventionellen Therapiegruppe lagen die Mittelwerte bei den Verstorbenen deutlich unter denen der Überlebenden ($44,3\% \pm 22,1\%$ vs. $62,6\% \pm 14,5\%$), diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (siehe Tab. 4-6).

Beide Mittelwerte der SMT-Gruppe lagen zudem über den Werten von Verstorbenen und Überlebenden der MARS-Gruppe ($36,2\% \pm 11,3\%$ vs. $41,2\% \pm 12,6\%$; $p = 0,425$, n.s.).

Tab. 4-6: Univariate Analyse der Laborwerte zu Studienbeginn bei Verstorbenen und Überlebenden innerhalb der Therapiegruppen

	SMT						p-Wert*	MARS						p-Wert*
	Verstorbene			Überlebende				Verstorbene			Überlebende			
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	14	20,9	5,6	14	24,5	7,1	0,123	19	22,5	6,9	11	22,6	4,8	0,714
ABiC (%)	6	44,3	22,1	5	62,6	14,5	0,100	12	36,2	11,3	6	41,2	12,7	0,425
Bilirubin (μmol/l)	14	395,1	188,9	14	295,4	142,4	0,215	19	381,8	211,2	11	443,2	165,2	0,378
Thrombozyten (Gpt/l)	14	105,4	72,6	14	98,1	73,5	0,662	19	67,0	45,4	11	126,0	87,2	0,012
INR	14	2,5	1,2	14	1,8	0,6	0,033	19	2,2	0,8	11	1,6	0,5	0,056
Kreatinin (μmol/l)	14	206,1	105,5	14	157,4	138,2	0,066	17	182,5	111,1	10	200,7	134,8	0,940
Harnstoff (mmol/l)	14	21,1	12,0	14	11,9	11,2	0,014	18	20,7	15,6	10	13,6	8,7	0,337
Leukozyten (Gpt/l)	14	15,6	7,1	14	12,2	6,8	0,106	19	14,8	9,5	11	14,0	7,0	0,931
CrP (mg/l)	11	53,6	57,7	7	47,7	29,1	0,618	12	82,8	71,0	7	54,0	26,2	0,554

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

In der SMT-Gruppe wiesen 33,3 % (2/6) der Verstorbenen eine günstigere ABiC auf ($\geq 40\%$), während dies bei allen Überlebenden (5/5 (100%)) der Fall war. Diese Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen in der SMT-Gruppe bezüglich der Verteilung der prognostisch

günstigeren ABiC war signifikant ($p = 0,022$, siehe Tab. A24).

Demgegenüber wiesen in der MARS-Gruppe nur 50,0% (3/6) der Überlebenden diese prognostisch günstigere ABiC auf; in der Gruppe der Verstorbenen waren es 25,0% (3/12; n.s., siehe Tab. A26).

4.2.2. Analyse von weiteren Laborparametern

4.2.2.1. Gesamtgruppe

Die Charakteristik der in der Analyse einbezogenen Patienten zu Studienbeginn ist in Tab. 4-1 dargestellt. Bei allen Laborparametern lagen pathologisch erniedrigte (HSA, Thrombozyten) bzw. erhöhte (Bilirubin, INR, Kreatinin, Harnstoff, Leukozyten, CrP) Konzentrationen vor.

Bei der Gegenüberstellung von Verstorbenen und Überlebenden offenbarte sich ein signifikanter Unterschied bei der Gerinnungssituation. Verstorbene hatten zu Studienbeginn einen eingeschränkten INR-Wert mit durchschnittlichen $2,3 \pm 1,0$, die Überlebenden hingegen von $1,7 \pm 0,5$ ($p = 0,006$, siehe Tab. 4-2). Insgesamt fand sich ein Wert $>2,3$ weitaus häufiger bei den Verstorbenen (33,3% (11/33) vs. 8,0% (2/25)), während Überlebende signifikant häufiger einen INR-Wert $<1,7$ aufwiesen (44,0% (11/25) vs. 21,2% (7/33); $p = 0,039$, siehe Tab. 4-7).

Tab. 4-7: Einteilung der INR-Werte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Einteilung INR	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
$< 1,7$	7	21,2	11	44,0	0,039
1,7 - 2,3	15	45,5	12	48,0	
$> 2,3$	11	33,3	2	8,0	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Auch bei den Nierenfunktionsparametern zeigte sich ein signifikanter Unterschied für Harnstoff. Die Verstorbenen wiesen mittlere Konzentrationen von $20,9 \text{ mmol/l} \pm 13,9 \text{ mmol/l}$ gegenüber $12,6 \text{ mmol/l} \pm 10,1 \text{ mmol/l}$ bei den Überlebenden auf ($p = 0,012$). Die schlechteren Kreatininwerte in der Gruppe der Verstorbenen waren hingegen nicht signifikant unterschiedlich

gegenüber denen der Überlebenden ($193,2 \mu\text{mol/l} \pm 107,4 \mu\text{mol/l}$ vs. $175,4 \mu\text{mol/l} \pm 135,6 \mu\text{mol/l}$; n.s., siehe Tab. 4-2), wobei auch hier, in Übereinstimmung mit Harnstoff, höhere Werte in der Gruppe der Verstorbenen vorzufinden waren.

Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern

Deutliche Zusammenhänge zwischen den weiteren untersuchten Parametern fanden sich nur bei der Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration ($r_s = 0,557$). Ein gleichgerichteter Abfall (oder Anstieg) beider Konzentrationen stand somit in einem Zusammenhang.

Mäßig stark ausgeprägt war der Zusammenhang zwischen Bilirubin und INR ($r_s = 0,337$). So war bei erhöhter Bilirubinkonzentration auch häufiger ein erhöhter INR-Wert zu finden (siehe Tab. A1).

4.2.2.2. SMT

In der SMT-Gruppe lag zu Studienbeginn nicht nur eine verminderte ABiC vor ($52,6\% \pm 20,5\%$), auch die Konzentrationen der weiteren Laborparameter waren ausschließlich pathologisch erniedrigt (HSA, Thrombozyten) bzw. erhöht (Bilirubin, INR, Kreatinin, Harnstoff, Leukozyten, CrP; siehe Tab 4.1).

Signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und Überlebenden fanden sich in der SMT-Gruppe in der Gerinnungssituation (siehe Tab. 4-6 und Abb. 4-6). Verstorbene hatten zu Studienbeginn einen signifikant höheren INR als die Überlebenden ($2,5 \pm 1,2$ vs. $1,8 \pm 0,6$; $p = 0,033$). Dabei wiesen 28,6 % (4/14) der Verstorbenen einen INR $<1,7$ auf, bei den Überlebenden waren es derer 50,0 % (7/14). Demgegenüber wurde ein INR-Wert $>2,3$ bei 28,6 % (4/14) der Verstorbenen registriert, aber nur bei 7,1 % (1/14) der Überlebenden ($p = 0,270$, n.s., siehe Tab. A28).

Die Thrombozytenkonzentration unterschied sich hingegen in der SMT-Gruppe nicht signifikant zwischen Verstorbenen und Überlebenden.

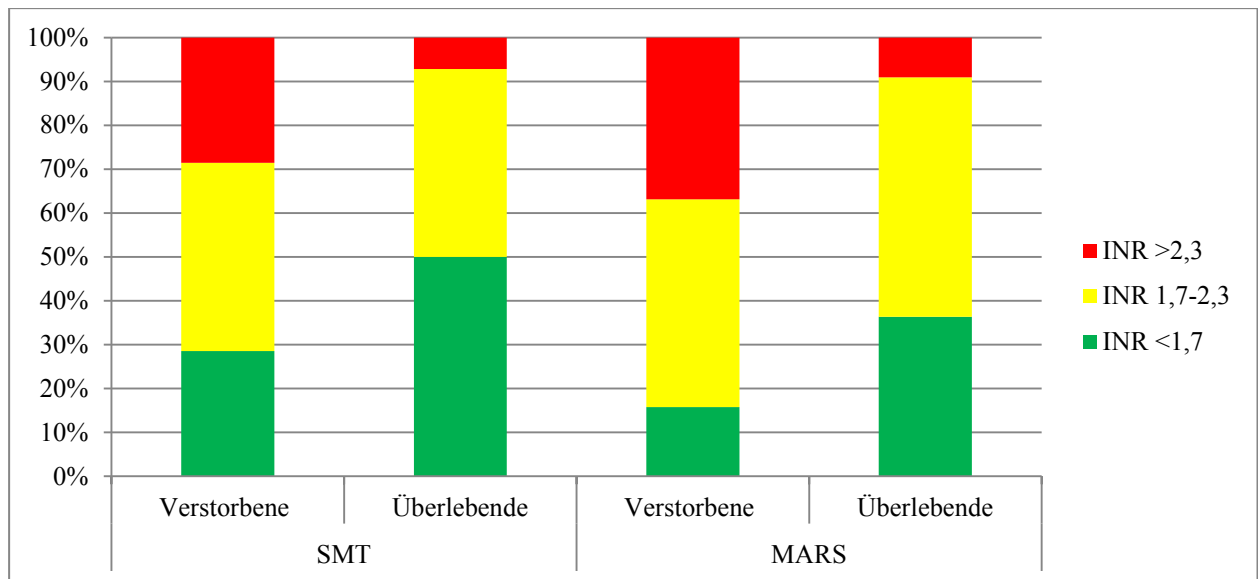


Abb. 4-6: INR-Verteilung in den Behandlungsgruppen

Des Weiteren lagen in der konventionellen Therapiegruppe signifikante Unterschiede bezüglich der Nierenfunktion vor (siehe Tab. 4-6). Die Verstorbenen hatten zu Studienbeginn einen deutlich höheren Harnstoff-Wert gegenüber den Überlebenden ($21,1 \text{ mmol/l} \pm 12,0 \text{ mmol/l}$ vs. $11,9 \text{ mmol/l} \pm 11,2 \text{ mmol/l}$; $p = 0,014$). Auch die durchschnittliche Kreatinin-Konzentration der Verstorbenen überragte die der Überlebenden. Allerdings wurde das Signifikanzniveau dabei nicht erreicht ($206,1 \text{ } \mu\text{mol/l} \pm 105,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ vs. $157,4 \text{ } \mu\text{mol/l} \pm 138,2 \text{ } \mu\text{mol/l}$; $p = 0,066$).

4.2.2.3. MARS

Wie bereits in der SMT-, befanden sich auch in der MARS-Gruppe die Konzentrationen der ABiC ($37,8\% \pm 11,7\%$) sowie der weiteren Parameter (HSA, Bilirubin, Thrombozyten, INR, Kreatinin, Harnstoff, Leukozyten, CrP) zu Studienbeginn in pathologischen Bereichen und damit außerhalb der Referenzwerte (siehe Tab. 4-1).

Gegenüber den Ergebnissen in der konventionellen Therapiegruppe, konnte in der Gruppe mit extrakorporaler Elimination albumingebundener Substanzen kein Zusammenhang der Nierenfunktionsparameter mit dem 28-Tage-Überleben beobachtet werden. Allerdings zeigte sich, wie auch in der SMT-Gruppe, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Hämostasesystem zu Beginn der Studienphase gab (siehe Tab. 4-6). Die Thrombozytenkonzentration lag bei den Verstorbenen deutlich unterhalb der Konzentration der

Überlebenden ($67,0 \text{ Gpt/l} \pm 45,4 \text{ Gpt/l}$ vs. $126 \text{ Gpt/l} \pm 87,2 \text{ Gpt/l}$; $p = 0,012$). Dabei war die Anzahl der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie ($<50 \text{ Gpt/l}$) bei den Verstorbenen mit $42,1 \% (8/19)$ um mehr als ein 4-faches höher als bei den Überlebenden ($9,1 \% (1/11)$). Weiterhin wiesen nur $21,1 \% (4/19)$ der Verstorbenen eine milde Thrombozytopenie auf ($>100 \text{ Gpt/l}$), hingegen $45,5 \% (5/11)$ der Überlebenden ($p = 0,132$, n.s., siehe Tab. A13).

Zusätzlich stellten sich in der MARS-Gruppe im INR-Wert Unterschiede dar (siehe Tab. 4-6 und Abb. 4-6). So lag der durchschnittliche INR bei den Verstorbenen über dem der Überlebenden ($2,2 \pm 0,8$ vs. $1,6 \pm 0,5$; $p = 0,056$, n.s.). Bei den Verstorbenen wiesen $15,8 \% (3/19)$ einen INR $<1,7$ auf, gegenüber $36,4 \% (4/11)$ bei den Überlebenden. Ein Wert $>2,3$ lag hingegen bei $36,8 \% (7/19)$ der Verstorbenen vor, aber nur bei $9,1 \% (1/11)$ der Überlebenden ($p = 0,188$, n.s., siehe Tab. A30).

4.2.3. Analysen der Einteilungssysteme

4.2.3.1. Gesamtgruppe

Zu Studienbeginn lagen in der Gesamtgruppe hohe intensiv- (APACHE-II, SOFA) und leberspezifische (CHILD, MELD) Score-Werte vor (siehe Tab. 4-1). So lag beispielsweise durchschnittlich ein CHILD-Gesamtpunktwert von $12,1 \pm 1,4$ vor, was in die prognostisch ungünstigste Gruppe C fällt.

Es zeigten sich in der univariaten Analyse der Einteilungssysteme sowohl für die intensivmedizinischen Scores (APACHE-II und SOFA) als auch für das leberspezifische CHILD-Punktesystem signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (siehe Tab. 4-8).

Tab. 4-8: Univariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
APACHE-II	19	18,7	7,4	16	12,8	6,0	0,019
SOFA	25	11,7	3,2	19	9,5	2,9	0,026
CHILD	33	12,5	1,2	25	11,6	1,5	0,011
MELD	31	27,4	8,2	24	23,7	10,1	0,091

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Die Verstorbenen wiesen einen durchschnittlich höheren APACHE-II Gesamtpunktwert gegenüber den Überlebenden zu Studienbeginn auf ($18,7 \pm 7,4$ vs. $12,8 \pm 6,0$; $p = 0,019$).

Eine Einteilung nach dem Cut-off von Cholongitas und Kollegen [26], die als prognostisch relevanten Grenzwert einen APACHE-II von 19 bei Zirrhosepatienten beobachteten, offenbarte dabei, dass 47,4 % (9/19) der Verstorbenen einen Wert > 19 hatten. Bei den Überlebenden wurde dieser Wert nur von 18,8 % (3/16) überschritten. Als signifikant präsentierte sich dieser Unterschied aber nicht ($p = 0,076$, siehe Tab. 4-9).

Tab. 4-9: Kategorisierung der APACHE-II Punktwerte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Einteilung APACHE-II	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≤ 19	10	52,6	13	81,3	0,076
> 19	9	47,4	3	18,8	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Auch der SOFA-Punktwert lag bei den Verstorbenen durchschnittlich über dem der Überlebenden ($11,7 \pm 3,2$ vs. $9,5 \pm 2,9$; $p = 0,026$, siehe Tab. 4-8).

Ein Wert >11, ebenfalls als prognostisch relevanter Grenzwert nach der Arbeit von Cholongitas und Kollegen [26], fand sich dabei weitaus häufiger bei den Verstorbenen als bei den Überlebenden (48,0% (12/25) vs. 21,1% (4/19); n.s., siehe Tab. 4-10).

Tab. 4-10: Kategorisierung der SOFA Punktwerte zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Einteilung SOFA	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≤ 11	13	52,0	15	78,9	0,066
> 11	12	48,0	4	21,1	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Beim leberspezifischen CHILD-Einteilungssystem hatten die Verstorbenen ebenfalls zu Studienbeginn einen höheren und damit prognostisch ungünstigeren Gesamtpunktwert als die Überlebenden ($12,5 \pm 1,2$ vs. $11,6 \pm 1,5$; $p = 0,011$, siehe Tab. 4-8).

Eine Einteilung nach der CHILD-Klassifikation zeigte, dass 8,0 % (2/25) der Überlebenden in die Kategorie Child B fielen. Bei den Verstorbenen waren hingegen alle in der prognostisch ungünstigsten Gruppe C ($p = 0,098$, n.s., siehe Tab. A14).

Weiterhin zeigten sich in der Korrelationsanalyse zum Teil deutliche Zusammenhänge unter den Einteilungssystemen (siehe Tab. A1). So gingen Score-Verschiebungen gleichgerichtet einher bei APACHE-II und SOFA ($r_s = 0,803$), APACHE-II und CHILD ($r_s = 0,303$), APACHE-II und MELD ($r_s = 0,408$), SOFA und CHILD ($r = 0,401$), SOFA und MELD ($r_s = 0,478$), sowie CHILD und MELD ($r_s = 0,353$).

4.2.3.2. Therapiegruppenspezifische Analyse

Zusammenhänge zwischen den Einteilungssystemen und der Mortalität in der Studienphase zeigten sich nur in der konventionellen Therapiegruppe. Das Signifikanzniveau wurde dabei in allen vier analysierten Punktesystemen erreicht (siehe Tab. 4-11).

In der MARS-Gruppe hingegen zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen den intensiv- und leberspezifischen Scores bezüglich der Mortalität (siehe Tab. A11).

Tab. 4-11: Univariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, SMT

	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
APACHE-II	7	22,7	6,0	10	13,7	5,6	0,014
SOFA	10	12,5	2,2	11	9,4	3,4	0,028
CHILD	14	12,7	1,1	14	11,4	1,5	0,014
MELD	14	29,7	8,2	14	22,3	10,7	0,050

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Der APACHE-II Gesamtpunktwert war in der konventionellen Therapiegruppe bei den Verstorbenen prognostisch ungünstiger als bei den Überlebenden ($22,7 \pm 6,0$ vs. $13,7 \pm 5,6$; $p = 0,014$). Eine Einteilung nach dem prognostischen Grenzwert von 19 [26] verdeutlichte dabei, dass 80 % (8/10) der Überlebenden einen Wert ≤ 19 zu Studienbeginn aufwiesen. Bei den Verstorbenen waren es derer nur 28,6 % (2/7; $p = 0,034$; siehe Tab. 4-12).

Tab. 4-12: Kategorisierung der APACHE-II Punktwerte zu Studienbeginn, SMT

Einteilung APACHE-II	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≤ 19	2	28,6	8	80,0	0,034
> 19	5	71,4	2	20,0	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Beim SOFA-Einteilungssystem hatten die Verstorbenen ebenfalls einen höheren Punktwert gegenüber den Überlebenden ($12,5 \pm 2,2$ vs. $9,4 \pm 3,4$; $p = 0,028$, siehe Tab. 4-11). Bezüglich des prognostischen Grenzwertes von 11 [26] wiesen 60 % (6/10) der Verstorbenen einen SOFA-Wert > 11 auf, gleichzeitig nur 27,3 % (3/11) der Überlebenden ($p = 0,130$, n.s., siehe Tab. A16).

Die leberspezifischen Einteilungssysteme unterschieden sich in der konventionell therapierten Gruppe zwischen Verstorbenen und Überlebenden der Studienphase ebenfalls signifikant (siehe Tab. 4-11). Der CHILD-Punktwert lag bei den Verstorbenen durchschnittlich über dem der Überlebenden ($12,7 \pm 1,1$ vs. $11,4 \pm 1,5$; $p = 0,014$). Dabei wurden 14,3 % (2/14) der Überlebenden noch als CHILD B klassifiziert ($p = 0,142$, n.s., siehe Tab. A3).

Der MELD-Gesamtpunktwert wies einen bedeutenden Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden auf ($29,7 \pm 8,2$ vs. $22,3 \pm 10,7$; $p = 0,050$). Hier lag bei 42,9 % (6/14) der Überlebenden ein prognostisch bedeutender Grenzwert ≤ 22 [26] vor. Bei den Verstorbenen waren es derer 21,4% (3/14) ($p = 0,225$, n.s., siehe Tab. A4).

4.3. Multivariate Analyse zu Studienbeginn

In der multivariaten Analyse wurden die Laborparameter und Einteilungssysteme berücksichtigt, für die es in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden gab (siehe Tab. 4-6). Dies traf also auf die Parameter für die Gerinnungssituation (Thrombozyten und INR) und die Harnstoffkonzentration zu. Zusätzlich wurde die Kreatininkonzentration hinzugezogen, um die Nierenfunktion mit beiden untersuchten Parametern zu analysieren, obwohl hier kein signifikantes Ergebnis ersichtlich war. Die ABiC zeigte zwar ebenfalls signifikante Unterschiede auf, eine Analyse der Fälle mit vollständigen Datensätzen (complete case analysis) wäre bei einem Einschluss der ABiC ($n = 29$; INR = 58 Plasmaproben) jedoch mit einer deutlichen Reduktion der auszuwertenden Fälle und somit einer deutlichen Einschränkung der Aussagekraft einer solchen Analyse für alle eingeschlossenen Parameter verbunden gewesen. Aus diesem Grund wurde die ABiC in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. In einer gesonderten Analyse mit Einschluss der Albumin-Bindungskapazität zeigten sich aber in den Ergebnissen keine Unterschiede. Bei den Einteilungssystemen wurden alle Scores in die Analyse mit eingeschlossen.

In der Untersuchung der Laborparameter zeigten sich weder in der konventionellen noch in der MARS-Therapiegruppe Zusammenhänge zwischen den in die multivariate Analyse eingeschlossenen Parametern und der Mortalität (siehe Tab. A5 und A6). Lediglich der Parameter INR konnte in der Gesamtgruppe einen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufzeigen ($p = 0,022$; Regressionskoeffizient $\beta = -1,184$, siehe Tab. A8).

In der Analyse der vier Einteilungssysteme ergab sich in der für diese Auswertung primären SMT-Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem APACHE-II-Score und der Mortalität ($p = 0,032$; Regressionskoeffizient $\beta = -0,268$, siehe Tab. A10). Der bereits in der univariaten Analyse beobachtete Zusammenhang zwischen erhöhtem APACHE-II-Score und erhöhter Sterberate zeigte sich somit auch in der multivariaten Analyse.

Für die MARS-Therapiegruppe fanden sich in der multivariaten Analyse keine Zusammenhänge zwischen den Prognosescores und der Mortalität (siehe Tab. A12).

Es wurde eine weitere multivariate Analyse aller Patienten durchgeführt, in der die Gruppenzugehörigkeit und damit die Therapie als zusätzlicher Parameter in der Gesamtgruppe untersucht wurde (siehe Tab. A15). Es bestätigte sich die Annahme, dass die Therapie, neben dem APACHE-II Score, eine Veränderung der Prognose bewirkt (Therapiegruppe: $p = 0,037$, Regressionskoeffizient $\beta = -1,969$; APACHE-II: $p = 0,011$, Regressionskoeffizient $\beta = -0,187$). Demzufolge hatte die Einteilung in die MARS-Therapiegruppe und eine APACHE-II Punktzunahme einen ungünstigen Einfluss auf die Mortalität.

4.4. Veränderungen der Werte im Verlauf der Studienphase

Es wurden in der Analyse Veränderungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten an den Tagen 4, 7 und 14 untersucht. Diese primäre Auswertung basierte auf den vorhandenen Daten (Rohdatenanalyse).

Da nur in der SMT-Gruppe die Standardtherapie durchgeführt wurde, hatte diese im Rahmen der Bewertung einen besonderen Stellenwert. Denn nur in der konventionellen Therapiegruppe konnten solide Aussagen über die Bedeutung einzelner Faktoren auf den natürlichen Verlauf untersucht werden. Mögliche Einflüsse einer extrakorporalen Albumindialyse waren ausgeschlossen, sodass sich Unterschiede gegenüber der MARS-Gruppe daher als therapieabhängige Merkmale herausstellen würden.

In der folgenden Analyse wurde die LOCF-Methode in einer sekundären Analyse angewendet (siehe Kap. 3.2.3.). Auf bedeutende Unterschiede zwischen Ergebnissen der primären und sekundären Analyse wird explizit hingewiesen.

4.4.1. Veränderungen in den Behandlungsgruppen

4.4.1.1. SMT

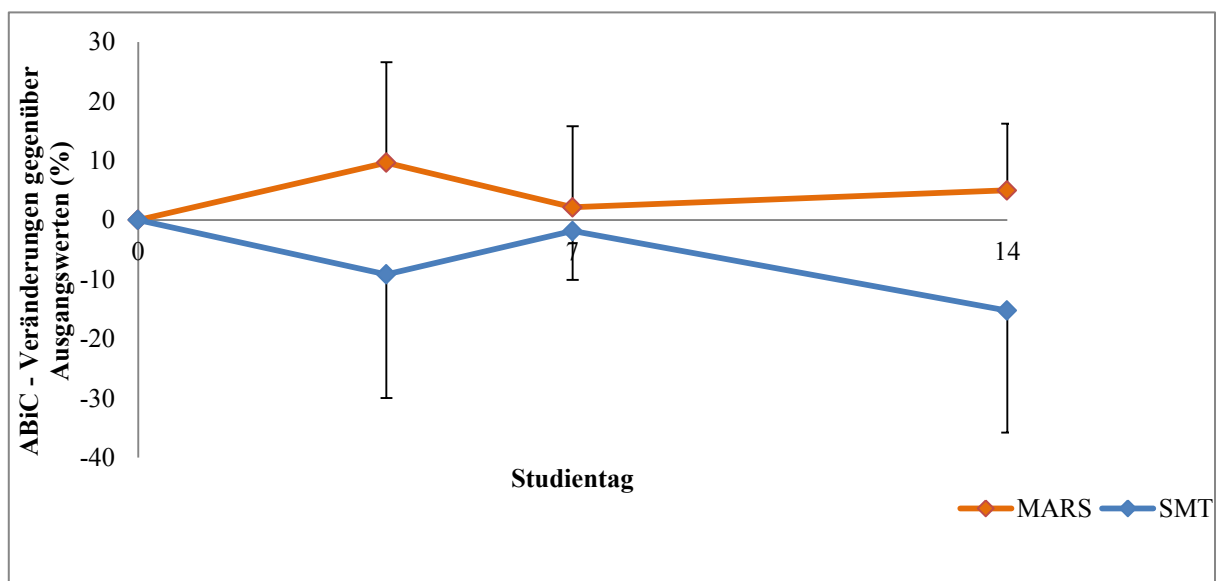


Abb. 4-7: Veränderungen der ABiC im Studienverlauf gegenüber den Ausgangswerten in den Therapiegruppen, Rohdaten

In der SMT-Gruppe zeigten sich im Studienverlauf innerhalb der ersten 14 Tage leichte Verschlechterungen der ABiC gegenüber den Ausgangswerten (Rohdaten: -15,25 % \pm 20,55 %; LOCF: -4,45 % \pm 14,66 %; siehe Abb. 4-7).

Als signifikant präsentierte sich diese Ergebnisse weder in der primären noch in der sekundären Analyse (siehe Tab. 4-13).

Tab. 4-13: Veränderungen der Daten gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 14 Tage, SMT-Gruppe

	Ausgangswerte			Rohdaten				LOCF			
				Veränderungen nach 14 Tagen gegenüber den Ausgangswerten				Veränderungen nach 14 Tagen gegenüber den Ausgangswerten			
	n	MW	SD	n	MW	SD	p-Wert*	n	MW	SD	p-Wert*
Albumin (g/l)	28	22,7	6,5	15	1,7	7,7	0,164	25	1,4	6,4	0,394
ABiC (%)	11	52,6	20,5	4	-15,3	20,6	0,879	11	-4,5	14,7	0,925
Bilirubin (μmol/l)	28	345,3	171,8	16	-38,1	155,7	0,102	26	-36,1	130,5	0,310
Thrombozyten (Gpt/l)	28	101,8	71,8	16	6,9	75,8	0,893	26	-14,1	84,8	0,290
INR	28	2,1	1,0	15	-0,1	0,5	0,138	25	0,0	0,7	0,816
Kreatinin (μmol/l)	28	181,7	123,2	14	-8,2	80,6	0,072	23	-9,9	102,6	0,698
Harnstoff (mmol/l)	28	16,5	12,3	16	-2,1	9,2	0,092	26	-2,0	9,6	0,441
Leukozyten (Gpt/l)	28	13,9	7,0	16	-1,3	5,9	0,216	26	0,6	7,5	0,749
CrP (mg/l)	18	51,3	47,6	4	-11,8	27,4	0,947	11	-5,7	21,2	0,619
APACHE-II	17	17,4	7,2	7	-4,6	5,2	0,026	12	-1,7	10,7	0,475
SOFA	21	10,9	3,3	9	-2,0	3,7	0,055	16	-0,6	4,3	0,722
CHILD	28	12,0	1,5	16	-0,7	1,6	0,011	28	-0,3	1,5	0,616
MELD	28	26,0	10,1	13	-3,5	9,0	0,066	22	-1,7	8,0	0,931

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Tag 0 vs. Tag 14

Hingegen zeigten sich in der Untersuchung der Rohdaten signifikante Verbesserungen bei den Einteilungssystemen APACHE-II und CHILD (siehe Abb. 4-8 und 4-9) bzw. tendenzielle Abnahmen bei SOFA und MELD.

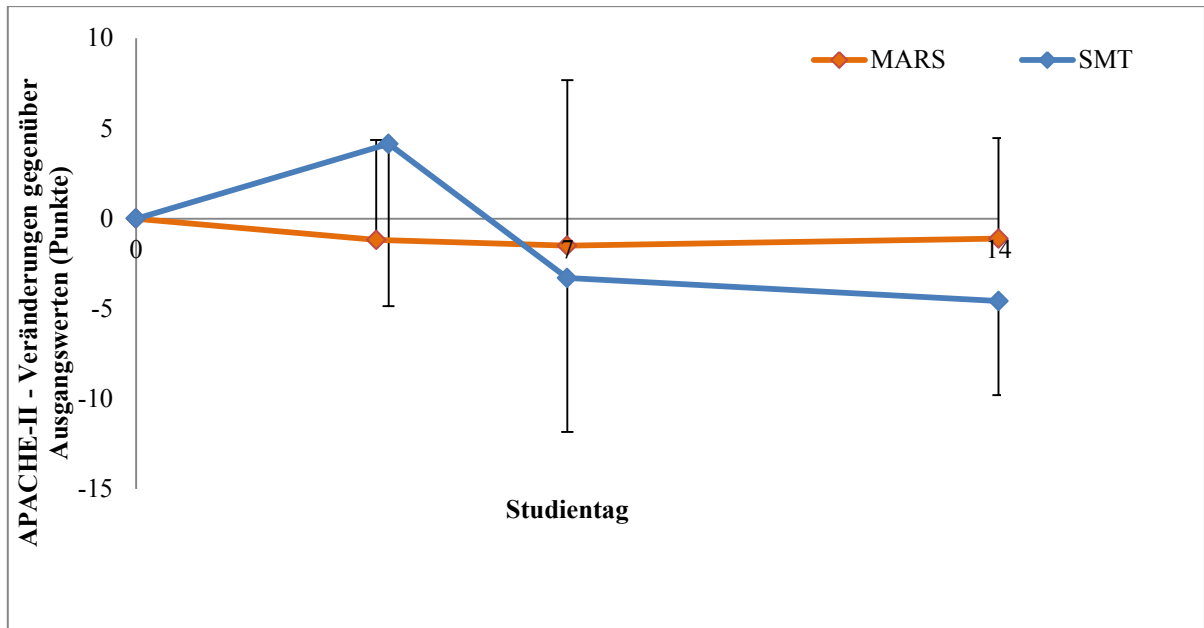


Abb. 4-8: Veränderungen des APACHE-II im Studienverlauf gegenüber den Ausgangswerten in den Therapiegruppen, Rohdaten

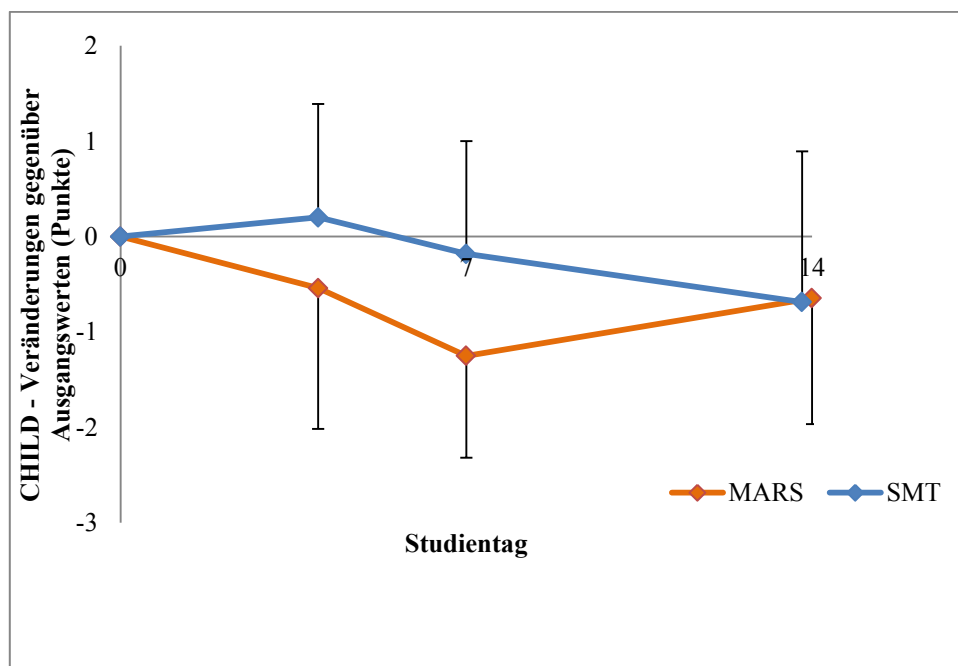


Abb. 4-9: Veränderungen des CHILD im Studienverlauf gegenüber den Ausgangswerten in den Therapiegruppen, Rohdaten

Des Weiteren offenbarten sich innerhalb der ersten 14 Studientage Verbesserungen der Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff), wobei das Signifikanzniveau dabei nicht erreicht wurde. Die weiteren Parameter (HSA, Bilirubin, Thrombozyten, INR, Leukozyten, CrP) präsentierten

gegenüber den Ausgangswerten in der primären Analyse keine signifikanten Veränderungen innerhalb der ersten 14 Tage (siehe Tab. 4-13).

In der sekundären Analyse, in der nicht nur die Werte der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, sondern auch die zuletzt vorhandenen Werte von bereits verstorbenen Patienten berücksichtigt wurden, fanden sich gegenüber den Ausgangswerten keine signifikanten Veränderungen bei Parametern oder Scores (siehe Tab. 4-13).

4.4.1.2. MARS

Tab. 4-14: Veränderungen der Daten gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 14 Tage, MARS-Gruppe

	Ausgangswerte			Rohdaten				LOCF			
				Veränderungen nach 14 Tagen gegenüber den Ausgangswerten				Veränderungen nach 14 Tagen gegenüber den Ausgangswerten			
	n	MW	SD	n	MW	SD	p-Wert*	n	MW	SD	p-Wert*
Albumin (g/l)	30	22,6	6,1	17	2,1	4,4	0,187	24	1,2	4,5	0,374
ABiC (%)	18	37,8	11,7	9	5,0	11,2	0,203	18	4,7	13,6	0,125
Bilirubin (µmol/l)	30	404,3	194,9	17	-61,9	191,2	0,259	24	-69,3	166,4	0,274
Thrombozyten (Gpt/l)	30	88,6	68,9	17	-11,7	52,9	0,921	24	-16,5	47,6	0,304
INR	30	2,0	0,7	17	0,1	0,6	0,853	23	0,0	0,6	0,667
Kreatinin (µmol/l)	27	189,3	118,2	16	12,9	99,9	0,691	22	-1,8	102,4	0,731
Harnstoff (mmol/l)	28	18,2	13,8	17	0,6	11,3	0,648	24	-3,0	12,9	0,652
Leukozyten (Gpt/l)	30	14,5	8,6	17	-1,3	11,1	0,513	24	-0,3	10,0	0,847
CrP (mg/l)	19	72,2	59,2	9	-10,2	20,7	0,104	13	-32,3	53,9	0,115
APACHE-II	18	14,7	7,4	9	-1,1	5,6	0,799	13	-0,7	6,2	0,803
SOFA	23	10,6	3,3	13	0,2	1,7	0,949	17	0,2	2,0	0,935
CHILD	30	12,2	1,4	17	-0,7	1,3	0,100	30	-0,3	1,4	0,684
MELD	27	25,5	8,3	16	0,8	7,1	0,372	21	-0,6	6,9	0,475

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Tag 0 vs. Tag 14

Ein anderes Bild präsentierte sich in der MARS-Gruppe. In dieser zeigten sich leichte Verbesserungen der ABiC innerhalb der ersten 14 Tage gegenüber den Ausgangswerten (siehe Abb. 4-7). Das Signifikanzniveau wurde dabei weder in der Analyse der Rohdaten, noch in der LOCF-Analyse erreicht (Rohdaten: $+5,00 \% \pm 11,20 \%$; LOCF: $+4,67 \% \pm 13,57 \%$; siehe Tab. 4-14).

Auch bei den weiteren in dieser Arbeit untersuchten Laborparametern und Einteilungssystemen fanden sich keine signifikanten Veränderungen innerhalb der ersten 14 Tage gegenüber den Ausgangswerten, weder in der primären, noch in der LOCF-Analyse (siehe Tab. 4-14).

4.4.2. Veränderungen bei Verstorbenen und Überlebenden

Um den Einfluss der einzelnen Parameter weiter zu evaluieren, wurden innerhalb der Gruppen getrennte Analysen für Verstorbene und Überlebende durchgeführt.

4.4.2.1. SMT

In der SMT-Gruppe verschlechterte sich bei den Verstorbenen innerhalb der ersten 14 Tage die HSA-Konzentration gegenüber den Ausgangswerten ($-10,00 \text{ g/l} \pm 11,31 \text{ g/l}$). Bei den Überlebenden kam es hingegen zu einer Verbesserung ($+ 3,46 \text{ g/l} \pm 5,75 \text{ g/l}$). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p = 0,049$, siehe Abb. 4-10 und Tab. 4-15).

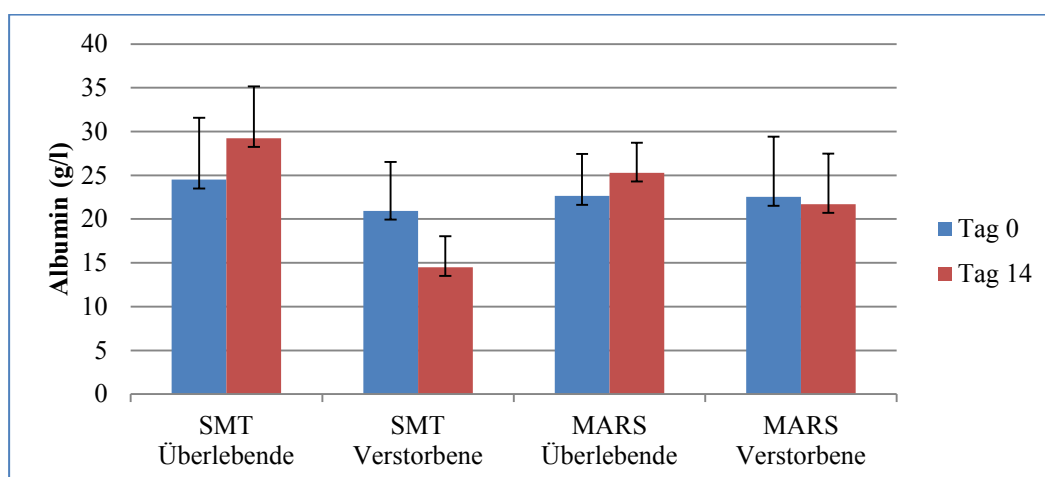


Abb. 4-10: Veränderungen der Albuminkonzentration im Studienverlauf

Tab. 4-15: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, SMT

	Rohdaten							LOCF						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	2	-10,0	11,3	13	3,5	5,8	0,049	11	-0,9	6,8	14	3,2	5,6	0,235
ABiC (%)	1	-46,0	x	3	-5,0	1,7	0,157	6	-7,0	19,8	5	-1,4	5,1	1,000
Bilirubin (µmol/l)	3	-55,3	139,4	13	-34,1	164,2	0,736	12	-40,9	95,9	14	-32,0	157,9	0,959
Thrombozyten (Gpt/l)	3	-22,7	25,7	13	13,8	82,4	0,382	12	-48,9	80,0	14	15,8	79,6	0,076
INR	3	0,3	0,6	12	-0,3	0,5	0,094	12	0,3	0,8	13	-0,2	0,4	0,068
Kreatinin (µmol/l)	3	26,0	116,6	11	-17,6	72,7	1,000	11	-3,9	133,2	12	-15,3	69,8	0,782
Harnstoff (mmol/l)	3	3,7	8,3	13	-3,5	9,2	0,199	12	-0,6	10,6	14	-3,1	8,9	0,188
Leukozyten (Gpt/l)	3	-0,3	5,8	13	-1,5	6,1	0,544	12	2,8	8,8	14	-1,3	6,0	0,328
CrP (mg/l)	0	x	x	4	-11,8	27,4	x	6	-2,8	20,1	5	-9,2	24,4	0,855
APACHE-II	1	-6,0	x	6	-4,3	5,7	0,445	5	4,2	13,4	7	-5,9	6,6	0,192
SOFA	2	1,5	2,1	7	-3,0	3,5	0,072	8	1,9	3,8	8	-3,0	3,3	0,019
CHILD	3	0,3	1,5	13	-0,9	1,6	0,241	14	0,3	1,3	14	-0,9	1,5	0,038
MELD	3	2,7	12,7	10	-5,3	7,4	0,446	11	1,5	7,7	11	-4,8	7,2	0,188

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Die ABiC verschlechterte sich im zeitlichen Verlauf sowohl bei den Verstorbenen als auch bei den Überlebenden der SMT-Gruppe, jedoch deutlicher bei den Verstorbenen. Das

Signifikanzniveau wurde dabei nicht erreicht ($p = 0,157$, n.s., siehe Tab. 4-15 und Abb. 4-11).

Die Bilirubinkonzentration und die Leukozytenzahl verbesserten sich bei Verstorbenen und Überlebenden innerhalb der ersten 14 Tage gegenüber den Ausgangswerten. Signifikante Unterschiede wurden aber nicht ersichtlich (siehe Tab. 4-15 und Abb. 4-12).

Auffällig war, dass sich sowohl die Hämostaseparameter (Thrombozyten, INR) als auch die Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) bei den Verstorbenen der konventionellen Therapiegruppe verschlechterten, während sie sich bei den Überlebenden verbesserten. Deutlich war dieser Unterschied bei der INR ($p = 0,094$, n.s.). Auch bei den drei anderen Parametern wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht (siehe Tab. 4-15).

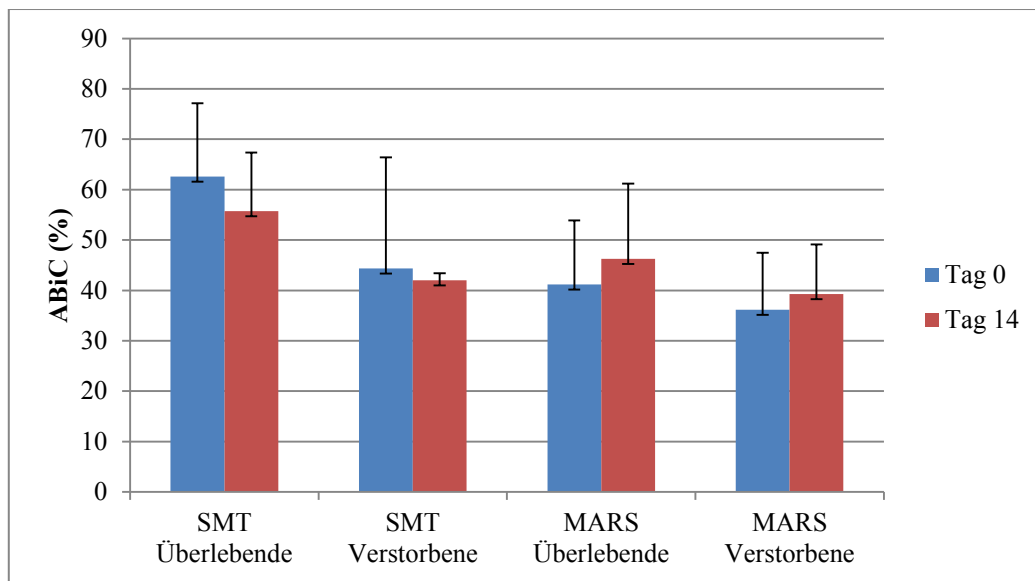


Abb. 4-11: Veränderungen der ABiC im Studienverlauf

Bei den Einteilungssystemen zeigten sich in der primären Analyse der konventionellen Therapiegruppe Verbesserungen des APACHE-II innerhalb der ersten 14 Tage bei Verstorbenen und Überlebenden gegenüber den Ausgangswerten. Gleichzeitig verschlechterten sich die übrigen Einteilungssysteme (SOFA, CHILD, MELD) nur bei den Verstorbenen. Die Punktwerte der Überlebenden verbesserten sich hingegen. Diese Unterschiede erwiesen sich in der Rohdaten-Analyse nicht als signifikant (siehe Tab. 4-15).

Hingegen präsentierte sich in der sekundären Analyse auch bei den Verstorbenen der SMT-Gruppe eine Verschlechterung des APACHE-II bei gleichzeitiger Verbesserung bei den Überlebenden. Zudem erwiesen sich hier die Verläufe beim SOFA und CHILD-Einteilungssystem als signifikant (siehe Tab. 4-15).

4.4.2.2. MARS

In der MARS-Gruppe kam es innerhalb der ersten 14 Tage zu leichten Verbesserungen der HSA-Konzentration (siehe Abb. 4-10) sowie der ABiC (siehe Abb. 4-11) und des CrPs gegenüber den Ausgangswerten, sowohl bei den Verstorbenen als auch bei den Überlebenden. Signifikante Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden ließen sich dabei nicht beobachten (siehe Tab. 4-16).

Tab. 4-16: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, MARS

	Rohdaten							LOCF						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	7	1,6	5,5	10	2,4	3,8	0,803	14	0,4	5,0	10	2,4	3,8	0,272
ABiC (%)	3	7,7	14,8	6	3,7	10,3	0,606	12	5,2	15,4	6	3,7	10,3	0,888
Bilirubin (µmol/l)	7	55,3	202,1	10	-143,9	140,0	0,040	14	-15,9	167,6	10	-143,9	140,0	0,089
Thrombozyten (Gpt/l)	7	5,0	59,3	10	-23,3	47,6	0,495	14	-11,7	48,7	10	-23,3	47,6	0,838
INR	7	0,1	0,9	10	0,0	0,0	1,000	13	0,0	0,8	10	0,0	0,0	0,667
Kreatinin (µmol/l)	7	33,0	83,7	9	-2,7	113,2	0,368	13	-1,2	99,0	9	-2,7	113,2	0,713
Harnstoff (mmol/l)	7	5,0	15,3	10	-2,5	6,6	0,171	14	-3,4	16,2	10	-2,5	6,6	0,837
Leukozyten (Gpt/l)	7	-4,1	13,5	10	0,7	9,3	0,769	14	-1,1	10,7	10	0,7	9,3	0,66
CrP (mg/l)	3	-5,7	25,9	6	-12,5	20,0	0,796	7	-49,3	68,9	6	-12,5	20,0	0,199
APACHE-II	4	0,3	6,6	5	-2,2	5,2	0,462	7	0,6	7,4	6	-2,2	4,6	0,391
SOFA	6	0,3	1,6	7	0,1	1,9	0,658	10	0,2	2,2	7	0,1	1,9	0,921
CHILD	7	-0,1	1,1	10	-1,0	1,4	0,128	19	0,1	1,4	11	-0,9	1,4	0,066
MELD	7	3,7	7,3	9	-1,4	6,5	0,124	12	0,1	7,4	9	-1,4	6,5	0,593

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Signifikant unterschiedlich hingegen waren die Veränderungen der Bilirubinkonzentrationen in der Gruppe mit extrakorporaler Albumindialyse innerhalb der ersten 14 Tage. Bei den Verstorbenen verschlechterten sich diese, bei den Überlebenden kam es zu deutlichen Verbesserungen ($+55,29 \mu\text{mol/l} \pm 202,06 \mu\text{mol/l}$ vs. $-143,90 \mu\text{mol/l} \pm 139,98 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,040$, siehe Tab. 4-16 und Abb. 4-12).

Die Thrombozytenzahl verbesserte sich innerhalb der ersten 14 Tage bei den Verstorbenen der MARS-Gruppe leicht. Die Überlebenden präsentierten Verschlechterungen gegenüber den Ausgangswerten. Als signifikant erwies sich dieser Unterschied nicht. Die INR als Parameter der Gerinnungssituation zeigte innerhalb der ersten 14 Tage keine nennenswerten Veränderungen bei Verstorbenen und Überlebenden (siehe Tab. 4-16).

Die Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff) verschlechterte sich bei den Verstorbenen der MARS-Gruppe im Studienverlauf, während bei den Überlebenden geringe Verbesserungen ersichtlich wurden. Diese Unterschiede erreichten das Signifikanzniveau nicht (siehe Tab. 4-16).

Bei den Verstorbenen der MARS-Gruppe kam es weiterhin zu einer Verbesserung der

Leukozytenkonzentration innerhalb der ersten 14 Tage. Gleichzeitig offenbarte sich eine geringe Verschlechterung bei den Überlebenden gegenüber den Ausgangswerten. Auch dieser Unterschied präsentierte sich nicht als signifikant (siehe Tab. 4-16).

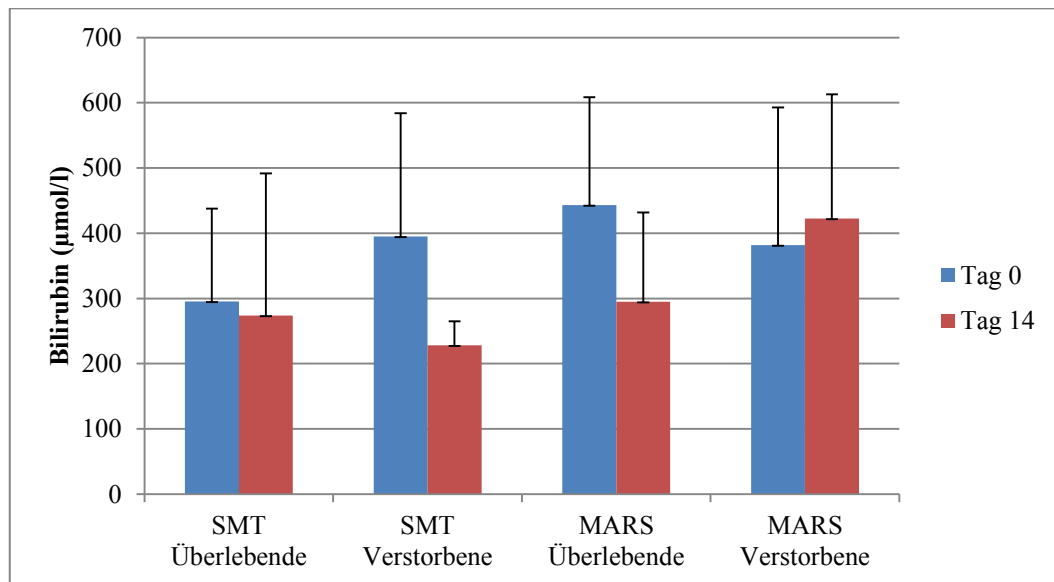


Abb. 4-12: Veränderungen der Bilirubinkonzentration im Studienverlauf

Bei den Einteilungssystemen in der MARS-Gruppe konnten innerhalb der ersten 14 Tage bei den Verstorbenen Verschlechterungen der Punktwerte der intensivspezifischen (APACHE-II, SOFA) sowie des leberspezifischen MELD-Prognosesystems beobachtet werden. Die Überlebenden wiesen verbesserte Punktwerte im APACHE-II und MELD bzw. ebenfalls Verschlechterungen im SOFA-Score auf. Das CHILD-Einteilungssystem zeigte in der primären Analyse sowohl bei Verstorbenen als auch Überlebenden Verbesserungen der Gesamtpunktwerte gegenüber den Ausgangswerten auf. Als signifikant unterschiedlich erwiesen sich diese Verläufe nicht (siehe Tab. 4.14 B).

Ein tendenziell bedeutender Unterschied zeigte sich im CHILD-Einteilungssystem der MARS-Gruppe in der sekundären Analyse. Bei minimaler Verschlechterung des Punktwertes innerhalb der ersten 14 Tage bei den Verstorbenen, kam es bei den Überlebenden zu einer auffälligen Verbesserung ($+0,05 \pm 1,39$ vs. $-0,91 \pm 1,38$; $p = 0,066$, n.s., siehe Tab. 4-16).

4.4.3. Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen

In einer zusätzlichen Analyse, in der die Veränderungen in den beiden Therapiegruppen gegenübergestellt wurden, zeigte sich in der primären Analyse des ABiC-Verlaufs ein deutlicher Trend. Während sich die Bindungskapazität in der SMT-Gruppe verschlechterte, zeigte sich demgegenüber eine Verbesserung in der MARS-Therapiegruppe ($p = 0,089$, n.s., siehe Abb. 4-13 und Tab. A21).

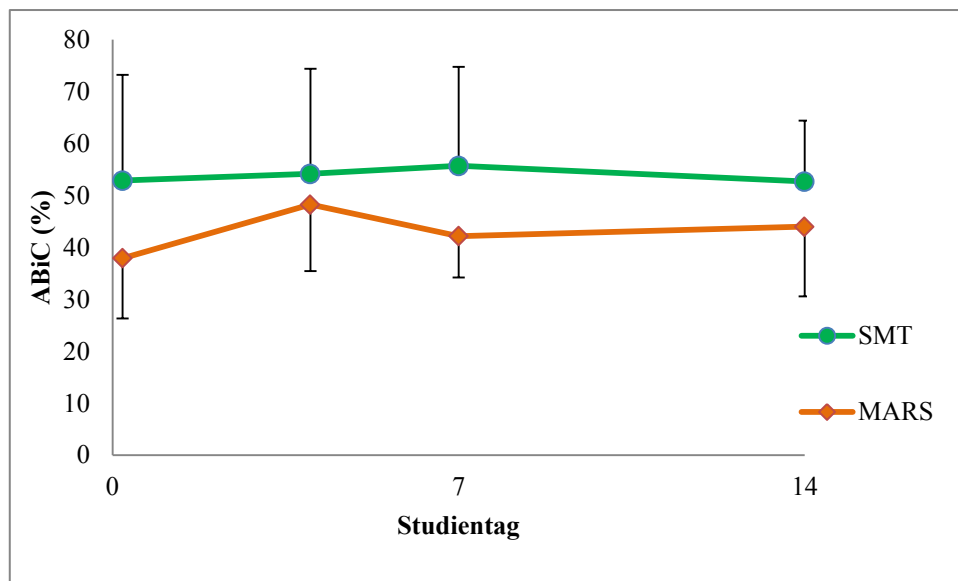


Abb. 4-13: Verlauf der ABiC in den Therapiegruppen

Währenddessen konnten bei den weiteren untersuchten Laborparametern und Einteilungssystemen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen innerhalb der ersten 14 Tage beobachtet werden (siehe Tab. A21).

5. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es, den prognostischen Stellenwert des neuen Parameters der Albuminfunktion bei Patienten mit akuter Dekompensation einer chronischen Leberzirrhose im Bezug auf die 28-Tage Mortalität und anderen Laborparametern und Scores zu untersuchen. Des Weiteren sollten Zusammenhänge geprüft werden zwischen den Variablen zu Studienbeginn sowie ein Einfluss von Veränderungen dieser im Studienverlauf begutachtet werden, unter Berücksichtigung der Mortalität in den einzelnen Studiengruppen .

Dabei lag das Hauptaugenmerk auf der Analyse der Daten der SMT-Gruppe, da in dieser der „natürliche“ Verlauf der Erkrankung zu erwarten war. Ein möglicher Einfluss auf den Verlauf durch die extrakorporale Albumindialyse war sowohl in der Betrachtung der Gesamt- als auch der MARS-Therapiegruppe anzunehmen.

5.1. Analyse der Laborparameter

5.1.1. ABiC

Insgesamt konnte bei allen Patienten eine reduzierte Bindungskapazität des Albumins festgestellt werden (siehe Tab. 4-1).

In der SMT-Gruppe zeigten die Verstorbenen gegenüber den Überlebenden niedrigere ABiC-Werte zu Studienbeginn (44,3 % vs. 62,6 %, n.s., siehe Tab. 4-6). Als signifikant präsentierte sich dabei die Beobachtung, dass mehr Verstorbene (66,7%) eine deutlich eingeschränkere ABiC (< 40 %) aufwiesen als Überlebende (0,0 %, $p = 0,022$, siehe Tab. A24).

Zusätzlich wiesen die Verstorbenen dieser Studie auch bei fast allen anderen untersuchten Laborparametern und Einteilungssystemen schlechtere Werte gegenüber den Überlebenden auf (siehe Tab. 4-2, 4-6, 4-8, 4-11 und Tab. A11). Dieses könnte somit im Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung stehen.

Assoziationen einer schlechteren ABiC mit einer erhöhten Mortalität [24], sowie einer reduzierten ABiC mit der Schwere einer Lebererkrankung [25], zeigten sich bereits in vorangegangenen Studien von Patienten mit Leberschädigung. Obwohl die Ergebnisse dieser Arbeit, wie auch die von Klammt und Kollegen [24], auf der Analyse geringer Fallzahlen

beruhen, fanden sich signifikante Ergebnisse. Somit ist von einem deutlichen Effekt bzw. Zusammenhang auszugehen.

In der MARS-Therapiegruppe präsentierten die Verstorbenen gegenüber den Überlebenden ebenfalls niedrigere ABiC-Werte (36,2 % vs. 41,2 %; n.s., siehe Tab. 4-6).

Gegenüber den Ergebnissen der konventionellen Therapiegruppe, ließ sich in der MARS-Gruppe kein signifikanter Unterschied bei deutlich eingeschränkteren ABiC-Werten (< 40 %) zwischen Verstorbenen und Überlebenden erkennen (siehe Tab. A26).

Zur weiteren Interpretation der Ergebnisse machte eine Gegenüberstellung der ABiC-Werte zwischen den Therapiegruppen deutlich, dass bei den Teilnehmern, die eine konventionelle Behandlung erhielten, eine zu Studienbeginn bessere ABiC vorlag (52,6 %) als bei den Patienten der MARS-Gruppe (37,8 %). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (siehe Tab. 4-1).

Dabei lagen die ABiC-Werte sowohl der Überlebenden als auch der Verstorbenen in der SMT-Gruppe über den Werten der Überlebenden und Verstorbenen der MARS-Therapiegruppe (siehe Tab. 4-6). Trotz dieses Unterschiedes zeigte sich aber eine vergleichbare Mortalität in der SMT- (54,5%) sowie in der MARS-Gruppe (66,7%).

Die Kombination aus signifikant schlechteren Werten zu Studienbeginn und vergleichbarer Mortalität in der MARS-Gruppe könnte auf einen Therapieeffekt hinweisen, der die Zuordnung zu den Kategorien Überlebende/Verstorbene beeinflusst haben könnte. Denn der einzige systematische Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist die extrakorporale Albumindialyse. Diese unterstützt die Entgiftungsfunktion der Leber mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufes. Dabei fließt das Blut entlang einer Spezialmembran. An Albumin gebundene Substanzen/Toxine (z.B. Bilirubin) und auch kleinere Moleküle (z.B. harnpflichtige Substanzen wie Kreatinin oder Harnstoff) gehen in ein albuminhaltiges Dialysat über.

Bindungsstellen werden dadurch im Albumin des Patienten frei und stehen wieder für ihre originäre Aufgabe zur Verfügung. Dadurch könnten möglicherweise negative Auswirkungen des Leberversagens reduziert werden, was im Einklang mit einer geringeren Mortalität steht.

In der Korrelationsanalyse dieser Arbeit fanden sich starke Zusammenhänge zwischen der Höhe der Albumin-Bindungskapazität und der Höhe der HSA-Konzentration zu Studienbeginn (siehe Tab. 4-4).

Bei Leberfunktionsstörungen kommt es zu Hypoalbuminämien, u.a. durch verminderte HSA-

Synthese sowie durch den Verlust des intravasalen Albumins mittels Umverteilung in extravasale Räume [20]. Weiterhin kommt es durch die eingeschränkte Entgiftungs- und Eliminationsfähigkeit der Leber zur vermehrten Anreicherung von Toxinen, wie z.B. Bilirubin [16]. Vielen dieser hydrophoben bzw. lipophilen Giftstoffe dient das HSA dabei als Transportmolekül [15]. Bei nun gleichzeitig bestehender Hypoalbuminämie und vermehrter Toxinansammlung könnte es also zur stärkeren Beladung der ohnehin schon verminderten HSA-Moleküle kommen, woraus eine verminderte Albumin-Bindungskapazität resultiert [24]. Demzufolge wäre also die in dieser Analyse zu beobachtende Korrelation zwischen der HSA-Konzentration und der ABiC zu erwarten.

Um jedoch bei der ABiC-Messung eine vergleichbare Aussage bezüglich der Albuminfunktion treffen zu können, fand eine Adjustierung der Konzentrationen auf 150µmol/l statt (siehe auch Kap. 3.2.1.). Eine verminderte Bindung des Markers (DS) ist also auf eine verminderte Bindungsfunktion zurückzuführen, nicht auf eine verminderte Albumin-Konzentration [24].

In einer Studie bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose konnten bei gleichem Verfahren der ABiC-Messung keine signifikanten Korrelationen zwischen ABiC und HSA-Konzentration beobachtet werden [25].

Wie bereits weiter oben aufgeführt, wurden in der hier vorliegenden Arbeit deutliche Zusammenhänge zwischen der HSA-Funktion (ABiC) und HSA-Konzentration ersichtlich. Dies liegt womöglich am vermehrten Vorliegen von Toxinen in den Proben, die in der oben geschilderten Art und Weise auf die ABiC wirken. Denn verglichen mit der Studie über Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose [25] lagen in der hier vorliegenden Arbeit schwerere, intensivpflichtige Fälle vor. So befand sich die Schwere der Leberinsuffizienz, dargestellt mit Hilfe der Mediane, in der Arbeit von Klammt und Kollegen zu Studienbeginn auf geringerem Niveau als in der vorliegenden Arbeit, z.B. Bilirubin (122,5µmol/l [25] vs. 368,3µmol/l in dieser Studie, siehe Tab. A7).

Somit ist anzunehmen, dass bei den Patienten in dieser Studie weiter fortgeschrittene Erkrankungen mit einer deutlich höheren Toxin-Akkumulation und somit einer höheren Albuminsättigung vorlagen, sodass trotz Adjustierung der HSA-Konzentration eine Korrelation zwischen HSA und ABiC ersichtlich wurde.

In diesem Zusammenhang äußerten Klammt und Kollegen die Vermutung, dass weniger die (Gesamt-)Plasmakonzentration toxischer Substanzen bezüglich des klinischen Verlaufs/Prognose entscheidend sei, sondern eher die Konzentration der ungebundenen Substanzen, die von den (verfügbaren) Bindungsstellen abhängig ist [24]. Demzufolge wäre es bei entsprechenden

Patienten also wichtig, eine gute Funktion (ABiC) der bestehenden HSA-Konzentrationen zu gewährleisten, z.B. durch die MARS-Therapie, um die freien toxischen Substanzen zu binden und damit die Prognose positiv zu beeinflussen.

Zusammenfassend zeigte sich (in der SMT-Gruppe) eine signifikant höhere Mortalität bei einer ABiC < 40% sowie ein Zusammenhang zwischen der ABiC und der Schwere der Erkrankung, was bereits in vorangegangenen Studien beobachtet wurde.

Eine bei einer akuten Dekompensation der Leber verminderte Synthese- und Eliminationsfähigkeit führt neben einer verminderten HSA- und vermehrten Bilirubin-Konzentration auch zu Veränderungen der physiologischen Hämostase, u.a. durch die verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren und Thrombopoietin (siehe Kap. 1.2.3.2.). Schwere Lebererkrankungen gehen also mit Hypoalbuminämien, Hyperbilirubinämien und Koagulopathien einher, die für sich allein betrachtet bereits Einflüsse auf die Mortalität aufgezeigt haben (siehe auch Kap. 1.2.). Jene labordiagnostischen Veränderungen waren auch bei den eingeschlossenen Patienten zu sehen.

Weiterhin konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der Schwere einer Lebererkrankung und der ABiC [25] sowie ein Einfluss einer verminderten ABiC auf die Mortalität bei ACLF-Patienten nachgewiesen werden [24].

Ausgehend von diesen Korrelationen könnte man auch Zusammenhänge zwischen der ABiC und einzelnen prognostischen Laborparametern und Einteilungssystemen im Leberversagen erwarten. Demzufolge könnte es also, neben dem bereits aufgeführten Zusammenhang zwischen der Hypoalbuminämie und der ABiC, ebenfalls Zusammenhänge zwischen der Hyperbilirubinämie bzw. Beeinträchtigung des Gerinnungssystems und der ABiC geben.

Insgesamt zeigten sich in der Auswertung dieser Arbeit aber nur sehr geringe Korrelationen zwischen der ABiC und Bilirubin ($r = -0,252$) bzw. INR ($r = -0,279$, siehe Tab. A1).

Ein fehlender bzw. nur sehr schwacher Zusammenhang ist möglicherweise auf eine unabhängige Akkumulation von Toxinen an der HSA-Bindungsstelle I, an der u.a. das Bilirubin bindet, sowie der Bindungsstelle II, anhand derer die ABiC bestimmt wird, zurückzuführen. Ebenso wäre eine zu geringe Fallzahl als Erklärung möglich. Denn es handelt sich bei diesem hier analysierten Studienabschnitt nur um den 1. Teil der großen RELIEF-Studie, die auf einen deutlich größeren Anteil an Patienten ausgerichtet war.

Die pathophysiologischen Zusammenhänge eines hepatorenenalen Syndroms, also einer Niereninsuffizienz im Rahmen von Leberfunktionsstörungen, sind bereits im Rahmen der Grundlagen beschrieben (siehe Kap. 1.2.3.3.).

Grundsätzlich kommt es bei einer verminderten Nierenfunktion zur Anreicherung harnpflichtiger Substanzen im Blut, zur so genannten Urämie. Substanzen, die dabei einen Einfluss auf den Organismus ausüben und z.B. ein Voranschreiten von Nierenfunktionsstörungen bewirken oder zu anderen Symptomkomplexen führen, bezeichnet man als Urämietoxine [67]. Dabei konnten bereits Zusammenhänge zwischen Nierenfunktionsstörungen und der Mortalität beobachtet werden [21, 26, 68, 69].

Einige dieser Marker einer eingeschränkten, chronischen Nierenfunktion, wie z.B. Kreatinin und Harnstoff, können mittels Dialyse entfernt werden. Andere wiederum werden im Blut an Albumin gebunden und können mit konventionellem Dialyseverfahren nur in sehr geringem Ausmaß entfernt werden [70]. Dazu gehören p-Cresyl-Sulfat (PCS) und Indoxyl-Sulfat (IS), die z.B. durch den mikrobiologischen Abbau von Proteinen im Darmtrakt entstehen können. Beide Stoffe konkurrieren um die gleiche Albuminbindungsstelle [70]. Dabei handelt es sich zudem um genau die Bindungsstelle, die auch in der ABiC-Messung durch den fluoreszierenden Marker (Dansylsarcosin) belegt wird [71, 72]. Dieses Konkurrieren aller drei Substanzen um dieselbe Albumin-Bindungsstelle-II wurde in in-vitro Experimenten untersucht. Dabei wurden in Verdrängungsexperimenten Interaktionen verschiedener endogener Liganden an der HSA-Bindungsstelle ermittelt. Es konnte dabei ein Verdrängen des Markers (DS) durch die Urämietoxine beobachtet werden [73].

Demzufolge ist bei einer chronischen renalen Funktionseinschränkung und der einhergehenden Ansammlung von (albumingebundenen) Urämietoxinen also eine verminderte ABiC zu erwarten. Dies konnte auch in einer Arbeit über Patienten mit chronischer Nierenerkrankung beobachtet werden [74].

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich in der Gesamtgruppe nur mäßige Korrelationen zwischen der ABiC und den untersuchten Nierenretentionsparametern (Kreatinin und Harnstoff; siehe Tab. A1).

Die nur mäßig bestehende Korrelation könnte an dieser Stelle auf eine zu geringe Fallzahl bzw. zu große Heterogenität der ermittelten Werte zurückzuführen sein (Korrelationskoeffizient (CV) Harnstoff: Verstorbene 66,5%, Überlebende 80,2%).

Des Weiteren könnte es an der in diese Studie eingeschlossenen Patientengruppe liegen. Hierbei handelte es sich primär um ACLF-Patienten, die erst sekundär akute Nierenfunktionsstörungen

entwickelten/entwickelt haben könnten. Akkumulationen von Markern chronischer Störungen (z.B. PCS und IS) sind aber bei entsprechend chronischen Vorgängen beschrieben. Somit waren bei den eingeschlossenen Patienten keine Korrelationen zwischen der ABiC und Kreatinin zu erwarten. Ebenfalls möglich ist zudem ein Therapieeffekt. Auf Veränderungen im Verlauf der (einzelnen) Parameter wird diesbezüglich in den entsprechenden Abschnitten eingegangen.

Bezüglich der ABiC-Veränderungen im Therapieverlauf konnten in der vorliegenden Arbeit Verschlechterungen der Werte in der SMT-Gruppe beobachtet werden.

Demgegenüber besserte sich die ABiC in der MARS-Therapiegruppe innerhalb der ersten 14 Tage gegenüber den Ausgangswerten (n.s., siehe Abb. 4-13 und Tab. A21).

Dieser Unterschied zwischen den Therapiegruppen in dieser Arbeit erwies sich als tendenziell bedeutend in der primären Analyse und ist auf den positiven Einfluss der MARS-Therapie auf die ABiC zurückzuführen, der in der Literatur mehrfach beschrieben und bereits ausführlich in vorangegangenen Abschnitten diskutiert wurde.

5.1.2. Weitere Laborparameter

5.1.2.1. HSA

Hypoalbuminämien im Rahmen von Leberfunktionsstörungen sind u.a. durch die verminderte Synthesefunktion und Umverteilung im Körper zu erwarten (siehe auch Kap. 1.2.1.). Dadurch sind viele wichtige Funktionen des HSA eingeschränkt, so z.B. die Transport- und Bindungsfunktion von hydrophoben Substanzen, wodurch es zur Ansammlung freier, toxisch wirkender Substanzen kommen kann; ebenso die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes, wodurch zum Teil lebensbedrohliche Hypovolämien ausgelöst werden können. In Studien über Patienten mit Leberzirrhose konnten diesbezüglich Zusammenhänge zwischen der HSA-Konzentration und der Mortalität beobachtet werden [21, 22].

In dieser Arbeit wurde jedoch über die reine Konzentration hinausgegangen und auch die HSA-Funktion (ABiC) charakterisiert.

So präsentierten sich reduzierte Konzentrationen des in der Leber gebildeten HSA zu Studienbeginn bei allen Patienten (siehe Tab. 4-1). Ein signifikanter Zusammenhang mit der

Mortalität konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die Verstorbenen der SMT-Gruppe wiesen gering schlechtere HSA-Konzentrationen auf als die Überlebenden.

In der MARS-Gruppe zeigten sich zu Studienbeginn keine Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden (siehe Tab. 4-6).

Dass sich in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der HSA-Konzentration und der Mortalität zeigte, könnte durch das in dieser Studie betrachtete Erkrankungsbild ACLF bedingt sein. Auf Grund des schweren Krankheitsverlaufs könnten entsprechend bei allen Patienten vergleichbar schlechte Werte vorgelegen haben. Denn es zeigte sich, dass der überwiegende Anteil der Patienten (75,9 %) einen HSA-Wert < 28 g/l aufwies, welcher im CHILD-Einteilungssystem die ungünstigste Gruppe diagnostiziert (CHILD C; siehe Kap. 1.2.4.2.1.). Gleichzeitig lag bei nur einem der 58 Patienten (1,7%) ein HSA-Wert im Normbereich (> 35 g/l) zu Studienbeginn vor.

Im weiteren Studienverlauf waren in der primären Analyse der SMT-Gruppe leichte Verbesserungen bei den Überlebenden gegenüber den Ausgangswerten zu beobachten. Gleichzeitig wurden deutliche Verschlechterungen bei den Verstorbenen ersichtlich, was möglicherweise durch Komplikationen (z.B. HSA-Verlust durch eine Blutung) zustande gekommen sein könnte. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (siehe Tab. 4-15). Möglicherweise spielt an dieser Stelle auch der Zeitpunkt der Dekompensation eine Rolle. Die Halbwertszeit von HSA beträgt ca. 19 Tage [81], die Überlebenden könnten ggf. durch eine erst kurz vor Studieneinschluss/-beginn eingetretenen Dekompensation noch von vorher bestehenden „besseren“ HSA-Konzentrationen profitiert haben.

In der MARS-Gruppe waren demgegenüber keine signifikanten Unterschiede ersichtlich und auch zwischen den Therapiegruppen konnten keine signifikanten Abweichungen innerhalb der ersten 14 Tage beobachtet werden (siehe Tab. A21).

Deutliche Veränderungen in der MARS-Gruppe waren mit Hilfe der Albumindialyse, bei der durch die Eliminierung von schädigenden Toxinen u.a. eine Steigerung der hepatischen Albumingeneration angestrebt wurde, in diesem kurzen Zeitraum nicht zu erwarten gewesen. Denn unter normalen physiologischen Bedingungen werden ca. 10,5 g/d HSA gebildet [81], entsprechend vermindert ist die Syntheserate bei bestehenden Funktionsstörungen.

Jedoch ist das Fehlen einer weiteren Abnahme der HSA-Konzentration, bedingt durch weitere Sequestration oder eingeschränkte Bildung, in der MARS-Gruppe als positiv im Sinne der

Prognose zu werten.

Eher unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen, wäre ein Übertritt von HSA aus dem gegengeschalteten Dialysat über die Membran in den Körperkreislauf.

Zusammenfassend zeigten sich also bei allen Patienten Hypoalbuminämien. Direkte Zusammenhänge mit der Mortalität fanden sich indes nicht, was möglicherweise auf vergleichbar schlechte Ausgangswerte bei allen Patienten zurückzuführen ist.

5.1.2.2. Hepatische Elimination (Bilirubin)

Die Zusammenhänge zwischen Leberfunktionsstörungen und Hyperbilirubinämien wurden bereits in der Einleitung erklärt (siehe Kap. 1.2.3.1.). Einflüsse von Hyperbilirubinämien auf die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose wurden zudem beschrieben [22, 26, 27].

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich zu Studienbeginn bei allen Patienten erhöhte Bilirubinkonzentrationen (siehe Tab. 4-1).

Die Verstorbenen der konventionellen Therapiegruppe wiesen dabei deutlich schlechtere Bilirubinwerte als die Überlebenden auf. Als signifikant offenbarte sich dieser Unterschied nicht (siehe Tab. 4-6).

In der MARS-Therapiegruppe hingegen lagen zu Studienbeginn bessere, d.h. geringere Werte bei den Verstorbenen als bei den Überlebenden vor. Auch hier war kein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität erkennbar (siehe Tab. 4-6).

Zurückzuführen ist ein abweichendes Ergebnis zwischen den Gruppen möglicherweise auf einen Therapieeffekt durch die Elimination albumingebundener Substanzen, die zu einer Unsicherheit in der Analyse durch die Beeinflussung der Zuordnung zu den Kategorien Überlebende/Verstorbene geführt haben könnte (misclassification).

Im Rahmen der MARS-Behandlung kommt es nämlich, wie bereits in vorangegangenen Kapiteln beschrieben, zu einem Übergang des im Blut an HSA-gebundenen Bilirubins in das extrakorporale Albumin-Dialysat. Dementsprechend sind bereits in vorangegangenen Studien über Patienten mit Leberfunktionsstörungen Verbesserungen der Bilirubinspiegel unter dem MARS-Verfahren beobachtet worden [17, 24, 28, 29].

Die Unterschiede im Studienverlauf zwischen den Therapiegruppen dieser Arbeit erwiesen sich nicht als signifikant (siehe Tab. A21).

Trotzdem waren durchaus deutliche Verbesserungen der Bilirubinspiegel bei den Überlebenden in der MARS-Gruppe im Studienverlauf ersichtlich. Diese präsentierten sich gegenüber den Verschlechterungen bei den Verstorbenen in der primären- bzw. gegenüber den leichten Verbesserungen in der sekundären Analyse als signifikant bzw. tendenziell bedeutend (siehe Tab. 4-16). Dies könnte auf mögliche Komplikationen (z.B. vollständiges Leberversagen oder eine Intoxikation) bei den Verstorbenen hinweisen.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit ein, wenn auch nicht signifikanter, Zusammenhang zwischen der Bilirubinkonzentration und der Schwere der Erkrankung (Mortalität) beobachtet werden. Ein Einfluss des MARS-Verfahrens auf die Bilirubinkonzentration scheint zu bestehen.

5.1.2.3. Hämostase (Thrombozyten, INR)

Die Verbindungen zwischen einer Leberinsuffizienz und der Hämostase wurden bereits ausführlich erörtert (siehe Kap. 1.2.3.2.). Diesbezüglich konnten in Studien über Patienten mit Leberzirrhose signifikante Einflüsse eines eingeschränkten Gerinnungssystems auf das Überleben herausgestellt werden [21, 26, 75, 76, 77].

In der vorliegenden Arbeit über ACLF-Patienten lag zu Studienbeginn bei allen Patienten eine eingeschränkte Gerinnungssituation vor (siehe Tab. 4-1).

Die Verstorbenen in der konventionellen Therapiegruppe wiesen zu Studienbeginn signifikant schlechtere INR-Werte als die Überlebenden auf. Die Thrombozytenzahl unterschied sich hingegen kaum zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden (siehe Tab. 4-6).

Auch in der Gruppe mit extrakorporaler Albumindialyse konnten Zusammenhänge zwischen eingeschränkter Gerinnungssituation und dem Überleben beobachtet werden. Die Verstorbenen wiesen ebenfalls zu Studienbeginn schlechtere INR-Werte als die Überlebenden auf. Dieser Unterschied zeigte sich als tendenziell bedeutend. Zudem erwies sich die Thrombozytenzahl bei den Verstorbenen als signifikant schlechter gegenüber den Werten der Überlebenden (siehe Tab. 4-6).

Die Ergebnisse vorangegangener Studien fanden sich somit auch in dieser Arbeit wieder.

Auf diese deutlichen Zusammenhänge zwischen eingeschränkter Gerinnungssituation und dem Überleben ist in der Re-Evaluierung (amendment) der 1. Phase der (RELIEF) Studie eingegangen worden. So wurden für die RELIEF-Studie selbst zusätzliche Ausschlusskriterien definiert, Patienten mit einer INR $> 2,3$ und/oder Thrombozytenzahl < 50 Gpt/l waren künftig von der Studie ausgeschlossen [28].

Mit Hilfe der MARS-Therapie soll durch die Elimination von albumingebundenen Substanzen mittelbar eine Verbesserung der Leberfunktion und damit u.a. der Syntheseleistung (z.B. von Gerinnungsfaktoren) herbeigeführt werden. Grundsätzlich könnte es also im (MARS-) Therapieverlauf zu einer Verbesserung der Gerinnungssituation kommen.

Weiterhin führen bestehende Gerinnungsstörungen im Rahmen der Leberinsuffizienz dazu, dass eine eigentlich bei extrakorporalen Kreisläufen benötigte Antikoagulation nur bei ca. 40% der Patienten notwendig ist [66]. Das dafür verwendete Heparin beeinflusst dabei v.a. das intrinsische Gerinnungssystem, während die INR wiederum Auskunft über das extrinsische System gibt (siehe Kap. 1.2.3.2.). Speziell auf die INR bezogen sind somit durch das extrakorporale Verfahren selbst keine bedeutenden Ergebnisse zu erwarten.

Auch in der Literatur wurden bis dahin keine bedeutenden Zusammenhänge zwischen dem MARS-Verfahren und der INR bei Patienten mit Leberzirrhose beschrieben.

In dieser Arbeit zeigten sich bei den Hämostaseparametern (INR, Thrombozyten) innerhalb der ersten 14 Tage keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tab. A21).

An dieser Stelle könnte ein potentieller Einfluss der Therapie bei derart fortgeschrittenen, schwersten (Leber-)Erkrankungen möglicherweise zu gering gewesen sein, um Auswirkungen auf die Hämostase zu haben. Gleichzeitig könnte beispielsweise selbst bei einer leichten Verbesserung der Leberfunktion durch die Therapie ein ggf. gleichzeitig bestehender erhöhter Verbrauch an Gerinnungsfaktoren (z.B. im Rahmen einer DIC) zum fehlenden positiven Effekt geführt haben.

Ergänzend zudem eine Anmerkung zum abweichenden Verlauf der Thrombozytenkonzentrationen zwischen den Therapiegruppen: In der MARS-Gruppe wurden leichte Verschlechterung ersichtlich, während in der konventionellen Gruppe Verbesserungen beobachtet werden konnten (n.s., siehe Tab. A21).

Dieser Unterschied ist primär nicht auf die Elimination albumingebundener Substanzen

zurückzuführen, sondern auf das Verfahren als solches. Denn bei diesem wird ein extrakorporaler Kreislauf verwendet. Hierbei kann es zur Aktivierung bzw. Adhäsion oder auch zur mechanischen Zerstörung von Thrombozyten kommen, woraus Thrombozytenabfälle resultieren können. Diese wurden dementsprechend unter der extrakorporalen MARS-Behandlung bereits beobachtet und (weitaus detaillierter in anderen Studien) beschrieben [28, 29, 82]. Signifikant waren die prä- zu posttherapeutischen Unterschiede dabei nicht [82].

Auch durch die in dieser Arbeit vorliegenden, nichtsignifikanten Veränderungen zwischen den Therapiegruppen ergibt sich kein Anhalt dafür, dass längerfristig durch die extrakorporale Therapie die Thrombozytenzahl ungünstig beeinflusst wird und dementsprechend auch kein Anhalt für ein negatives Potenzial der MARS-Behandlung (siehe Tab. A21).

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit signifikante Zusammenhänge zwischen einer eingeschränkten Hämostase und der Mortalität beobachtet werden, weshalb die Ausschlusskriterien der großen RELIEF-Studie nach Abschluss der in dieser Arbeit analysierten 1. Phase entsprechend angepasst wurden. Ein bedeutender Einfluss des MARS-Verfahrens auf die Hämostase konnte, entsprechend den Ergebnissen anderer Studien, auch in dieser Arbeit nicht aufgezeigt werden.

5.1.2.4. Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff)

Auf die Entstehung eines Hepatorenalen Syndroms und der Anreicherung von harnpflichtigen Substanzen im Rahmen von Nierenfunktionsstörungen (Urämietoxine) ist in vorangegangenen Kapiteln bereits ausführlich eingegangen worden (siehe Kap. 1.2.3.3. und Kap. 5.1.1.). In dieser Arbeit wurden die Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff als Indikatoren der Nierenfunktion untersucht.

Bei intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose konnten in vorangegangenen Studien bereits Zusammenhänge zwischen Nierenfunktionsstörungen und der Mortalität nachgewiesen werden [21, 26, 68, 69]. Speziell bei ACLF-Patienten ging ein Nierenversagen sogar mit einem höheren Mortalitätsrisiko einher als das Versagen eines anderen Organs [9].

Pathologische Nierenretentionsparameter zeigten sich in der vorliegenden Arbeit zu Studienbeginn bei allen Patienten (siehe Tab. 4-1).

In der SMT-Gruppe konnte beobachtet werden, dass erhöhte Nierenretentionsparameter mit dem Versterben assoziiert waren. Die Verstorbenen wiesen deutlich höhere Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen als die Überlebenden auf. Diese Unterschiede waren für den Parameter Harnstoff signifikant, beim Kreatinin war eine tendenzielle Bedeutung ersichtlich (siehe Tab. 4-6).

Bei den Verstorbenen der MARS-Gruppe zeigten sich ebenfalls höhere Harnstoffwerte gegenüber den Überlebenden, während abweichend gleichzeitig bessere Kreatinin-Werte bei den Verstorbenen gegenüber den Überlebenden vorlagen. Hier war jeweils keine Signifikanz zu erkennen (siehe Tab. 4-6).

Möglicherweise ist dies auf einen Effekt durch das MARS-Verfahren zurückzuführen, wodurch die Zuordnung zu den Kategorien Überlebende/Verstorbene und damit die Analyse beeinflusst wurde.

Ein Therapieeffekt wäre an dieser Stelle durchaus denkbar. Zwar sind Kreatinin und Harnstoff nicht an HSA gebunden, dennoch gehen sie als verhältnismäßig kleine Moleküle im Rahmen der extrakorporalen Albumindialyse über die semipermeable Membran in das gegengeschaltete Albumindialysat über und werden entfernt. Verbesserungen der Nierenretentionsparameter durch das MARS-Verfahrens, bei dem es zur Elimination albumingebundener und wasserlöslicher Toxine kommt, wurden bereits in vorangegangenen Studien über Patienten mit Leberzirrhose beschrieben [28, 29].

Im Studienverlauf konnten in dieser Arbeit für die Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) innerhalb der ersten 14 Tage keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen aufgezeigt werden (siehe Tab. A21). Dies könnte also möglicherweise auf zu große Heterogenität bzw. eine zu geringe Fallzahl der Werte zurückzuführen sein, weil hier nur ein kleiner Teil der auf die große RELIEF-Studie ausgelegten Daten ausgewertet wurde.

Als Ergänzung sei auf eine zusätzliche Analyse der Veränderungen innerhalb der ersten 4 Studientage hingewiesen (siehe Tab. A17 und A23). Hierbei zeigten sich nämlich deutliche Verbesserungen der Nierenretentionsparameter in der MARS- gegenüber der SMT-Gruppe, unabhängig von der 28-Tage Mortalität; auch wenn dabei keine signifikanten Unterschiede ersichtlich wurden.

Nur innerhalb der ersten 4 Studientage erhielten die Patienten tägliche MARS-Behandlungen. Eine mögliche Abhängigkeit der Ergebnisse von der Anzahl an Studientagen könnte somit an der Dichte an MARS-Behandlungen liegen. Bei Bañares und Kollegen waren die Verbesserungen der Kreatininkonzentration gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 4 Tage sogar

signifikant, während diese Sachverhalte nach 21 Studientagen nicht mehr beobachtet werden konnten [28].

Zusammenfassend konnte auch in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und dem Überleben beobachtet werden. Eine Beeinflussung der Parameter durch das MARS-Verfahren könnte möglicherweise eng mit dem Intervall an Therapien assoziiert sein.

5.1.2.5. Immunsystem/Infektionen (Leukozyten, CrP)

Im Rahmen von zirrrose-assoziierten Immundysfunktionen werden Infektionen bei ACLF-Patienten im Krankheitsverlauf begünstigt [38], ebenso können Infektionen akute Dekompensationen auslösen (siehe auch Kap. 1.2.3.4.).

Diesen Sachverhalt weiterführend konnten bereits Zusammenhänge zwischen der Schwere einer Infektion und der Prognose bei Patienten mit schwerer, intensivpflichtiger Leberzirrhose nachgewiesen werden. So zeigten sich signifikante höhere Leukozytenkonzentrationen bei den Verstorbenen gegenüber den Überlebenden [26, 76]. Das CrP erwies sich in einer Studie über hospitalisierte Zirrhosepatienten als besserer Indikator für eine Infektion als die SIRS-Kriterien [78].

In der vorliegenden Arbeit lagen bei allen Patienten erhöhte Entzündungsparameter zu Studienbeginn vor (siehe Tab. 4-1).

Die Verstorbenen wiesen, unabhängig von der Therapiegruppe, höhere Werte als die Überlebenden auf. Als signifikant erwiesen sich diese Unterschiede nicht (siehe Tab. 4-6).

Der fehlende Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges zwischen den Parametern und der Mortalität könnte möglicherweise auf eine zu geringe Fallzahl bzw. zu hohe Heterogenität der Werte zurückzuführen sein. In der Gesamtgruppe zeigte sich beispielsweise eine hohe Variabilität (CV) der CrP-Konzentration (Verstorbene 94,6%, Überlebende 52,7%). Wie bereits weiter oben erwähnt, sind die Analysen dieser Studien ursprünglich auf eine weitaus größere Patientenzahl der vollständigen RELIEF-Studie ausgelegt und nicht nur auf den hier untersuchten 1. Abschnitt.

In der Bewertung des Studienverlaufs mit ggf. ersichtlichem Therapieeffekt konnten in der vorliegenden Arbeit weder signifikante Veränderungen innerhalb der ersten 14 Studientage noch

ein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Immunsystems bzw. Infektionen (Leukozyten, CrP) beobachten werden (siehe Tab. A21).

Diese waren im Rahmen der akuten, schweren Krankheitsfälle innerhalb eines so kurzen Zeitraumes nicht zu erwarten. Auch eine Elimination albumingebundener Substanzen steht bisher in keinem relevanten Zusammenhang mit dem Immunsystem/Infektionen und ist dementsprechend auch nicht in der Literatur vorzufinden.

Insgesamt konnte, wie bereits in vorangegangenen Studien, ein Zusammenhang des Immunsystems/von Infektionen mit der Mortalität beobachtet werden. Ein MARS-Therapieeffekt war nicht zu erwarten und auch nicht vorzufinden.

5.2. Analyse der Einteilungssysteme

Einteilungssysteme können in der modernen Medizin dabei helfen die Prognose von Patienten abzuschätzen und die stadiengerechte oder adäquate Therapie auszuwählen. Für die in dieser Arbeit untersuchten Prognose-Scores gilt: je höher ein Score ausfällt, umso schlechter ist die Prognose (siehe auch Kap. 1.2.4.). Im Rahmen dieser Arbeit wurden 4 Einteilungssysteme untersucht, je zwei intensivspezifische (APACHE-II, SOFA) und zwei leberspezifische (CHILD, MELD). Da sich diese z.T. aus den ebenfalls in dieser Arbeit analysierten Laborparametern zusammensetzen, sind auf Grund der mehrfach beschriebenen, hier vorliegenden pathologischen Werte (siehe Kap. 5.1.), erhöhte Scores zu erwarten.

Die Analyse eines Zusammenhanges zwischen den Einteilungssystemen und der beobachteten Mortalität beruhte auch bei den Einteilungssystemen primär auf der SMT-Gruppe, da in dieser der „natürliche“ Ablauf bzw. die natürlichen Gegebenheiten zu beobachten waren.

Zusätzlich wurden in dieser Arbeit erstmalig die Einteilungssysteme bei ACLF-Patienten im Studienverlauf (innerhalb der ersten 14 Studientage) betrachtet. In der Literatur fanden sich diesbezüglich keine Ergebnisse, deshalb sind die Erkenntnisse dieser Arbeit bezüglich der Prognosescores als neuartig zu werten.

5.2.1. APACHE-II

Das APACHE-II Einteilungssystem dient auf der Intensivstation zur Abschätzung der Schwere von Erkrankungen und setzt sich aus 3 Teilen zusammen (Alter, Gesundheitszustand und 12 physiologischen Parametern; siehe auch Kap. 1.2.4.1.1.).

Speziell bei dem schweren Krankheitsbild der dekompensierten Leberzirrhose konnten immer wieder Assoziationen zwischen der Höhe des APACHE-II Wertes und der Mortalität nachgewiesen werden [26, 48, 54, 55, 75]. Ein Score > 30 ging beispielsweise bei derartigen Patienten mit einer Mortalität > 90 % einher [48].

In dieser Arbeit zeigte sich zu Studienbeginn ein durchschnittlicher APACHE-II Werte von $16 \pm 7,3$ (siehe Tab. 4-1).

In der konventionellen Therapiegruppe konnte dabei ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Einteilungssystems und der Mortalität beobachtet werden (siehe Tab. 4-11). Die Verstorbenen wiesen zu Studienbeginn einen signifikant höheren Punktwert als die Überlebenden auf ($p = 0,014$). Bei einem Punktwert > 19 zeigte sich eine Mortalitätsrate von 71,4% (siehe Tab. 4-12).

In der MARS-Therapiegruppe konnte dieser Zusammenhang zumindest in einer solchen Deutlichkeit nicht beobachtet werden. Zwar lag auch hier bei den Verstorbenen zu Studienbeginn ein prognostisch ungünstigerer Punktwert als bei den Überlebenden vor, als signifikant zeigte sich dieser Unterschied aber nicht ($p = 0,121$, siehe Tab. A11).

Insgesamt konnten also in beiden Therapiegruppen Übereinstimmungen mit den oben aufgeführten Ergebnissen der Validierung des APACHE-II-Scores für Leberversagen beobachtet werden.

Das Fehlen eines signifikanten Ergebnisses in der MARS-Gruppe ist möglicherweise auf einen Therapieeffekt zurückzuführen, der zu einer Unsicherheit in der Analyse durch die Beeinflussung der Zuordnung zu den Kategorien Überlebende/Verstorbene geführt haben kann (misclassification).

In der Analyse der Veränderungen im Studienverlauf offenbarten sich bei den Rohdaten in der nativ behandelten Gruppe signifikante Verbesserung der APACHE-II Punktwerte gegenüber dem Ausgangswerten (siehe Tab. 4-13).

In der MARS-Gruppe konnte hingegen keine signifikante Besserung aufgezeigt werden (siehe

Tab. 4-14).

Dieser unterschiedliche Verlauf des APACHE-II-Scores zwischen den Therapiegruppen präsentierte sich nicht als signifikant (siehe Tab. A21).

Für eine Diskrepanz zwischen den Therapiegruppen könnte der bereits weiter oben aufgeführte Therapieeffekt ursprünglich sein.

Bezüglich eines Einflusses des MARS-Verfahrens befassen sich in der Literatur Studien vor allem mit einzelnen Parametern. Das APACHE-II Einteilungssystem hingegen ist durch seine vielen Bestandteile, auf die die extrakorporale Albumindialyse möglicherweise nur begrenzten Einfluss hat, vielleicht zu wenig sensitiv (bei dem schweren Krankheitsbild der ACLF), um zu einer Beeinflussung des Gesamtpunktwertes zu führen.

Bei Patienten mit Hepatitis-B assoziiertem Leberversagen fanden sich aber beispielsweise signifikante Verbesserungen der APACHE-II Punktwerte unter dem MARS-Verfahren [83].

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen höheren APACHE-II Werten und erhöhter Mortalität beobachtet werden. Ein APACHE-II Punktwert > 19 ging in der konventionellen Therapiegruppe mit einer signifikant schlechteren Prognose einher. Ein Einfluss des MARS-Verfahrens auf den Prognosescore scheint möglich zu sein.

5.2.2. SOFA

Der SOFA-Score, das zweite intensivspezifische Einteilungssystem, das in dieser Arbeit analysiert wurde, basiert auf der Charakterisierung von Organdysfunktionen bei Patienten auf der Intensivstation. Seit neuestem wird er zudem zur prädiktiven Beurteilung der Krankenhausmortalität bei Patienten mit Sepsis im Rahmen der neuen Sepsis-3 Definition angewendet [53]. Er beinhaltet dabei die Parameter von 6 verschiedenen Organsystemen (siehe auch Kap. 1.2.4.1.2.).

Speziell für Patienten mit Leberzirrhose gibt es eine von Moreau und Kollegen modifizierte Form des SOFA-Einteilungssystems, den sogenannten CLIF-SOFA Score (Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment) [9]. Die darin analysierten Organsysteme sind gegenüber dem SOFA-Score unverändert, jedoch wird im CLIF-SOFA die INR (statt Thrombozyten) für das hämatologische, bzw. der Grad einer HE (statt GCS) für das

zentralnervöse System untersucht. Moreau und Kollegen konnten in ihrer Arbeit mit Hilfe des CLIF-SOFA Scores eine gleichwertig genaue Prognose (28-Tage Überleben) abschätzen wie mit dem MELD-Einteilungssystem, zudem genauer als mit dem CHILD-Score [9].

Da in der hier vorliegenden Arbeit mit dem MELD- und CHILD-Score aber bereits zwei etablierte leberspezifische Einteilungssysteme analysiert wurden, ist das ebenfalls leberspezifische CLIF-SOFA Einteilungssystem nicht weiter berücksichtigt worden.

Bezüglich des SOFA-Einteilungssystems besteht bei Patienten mit Leberzirrhose eine breite Evidenzgrundlage für seine Validität [26, 55, 75, 79]. Wie bereits in der Einleitung aufgeführt (siehe Kap. 1.2.) kann es beim Leberversagen zur Beeinträchtigung anderer Organsysteme kommen, so. z.B. zur gestörten Hämostase (siehe Kap. 1.2.3.2.) oder zum HRS (siehe Kap. 1.2.3.3.). Somit ist ein Grund für die Validität des SOFA-Scores sicherlich das Merkmal, dass sich dieses intensivspezifische Einteilungssystem aus Funktionsanalysen einzelner Organe zusammensetzt. Dadurch können Dysfunktionen/Organversagen im Einzelnen berücksichtigt werden. Diesbezüglich fanden sich Zusammenhänge zwischen der Anzahl ausgefallener Organsysteme und der Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose [26, 79, 80]. So wurden bei derartigen Patienten gar Mortalitätsraten bei ≥ 3 betroffenen Organen $>90\%$ beobachtet [76, 79]. Kavli und Kollegen beschrieben beispielsweise bei Patienten mit dekompenzierter, alkoholbedingter Leberzirrhose Mortalitätsraten von 90% bei SOFA-Werten >12 [48].

In dieser Arbeit lag zu Studienbeginn ein durchschnittlicher SOFA-Punktwert von $10,7 \pm 3,2$ vor (siehe Tab. 4-1).

In der konventionellen Therapiegruppe fand sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten und dem Überleben. Die Verstorbenen wiesen signifikant höhere Punktwerte als die Überlebenden auf ($p = 0,026$, siehe Tab. 4-11). Bei 38,1 % der Patienten lag ein SOFA-Wert > 12 vor. Von diesen Patienten verstarben 62,5 %.

Wie schon in der Analyse des anderen intensivspezifischen Einteilungssystems (APACHE-II) zeigte sich, der SMT-Gruppe gegenübergestellt, ein zumindest in der Deutlichkeit abweichendes Ergebnis in der MARS-Gruppe. Zwar wiesen die Verstorbenen auch hier schlechtere Werte gegenüber den Überlebenden auf, das Signifikanzniveau wurde dabei aber nicht erreicht (siehe Tab. A11). Ein prognostisch ungünstiger SOFA-Punktwert > 12 lag bei 17,4 % der Patienten zu Studienbeginn vor, von denen keiner überlebte (Mortalitätsrate 100 %).

Somit konnten in beiden Gruppen Zusammenhänge zwischen höherem Score und höherer Mortalitätsrate aufgezeigt werden. Das fehlende (signifikante) Ergebnis in der MARS-Gruppe könnte auch an dieser Stelle auf den mehrfach aufgeführten Therapieeffekt zurückzuführen sein.

Im weiteren Studienverlauf konnten in der SMT-Gruppe bei den Verstorbenen Verschlechterungen der SOFA-Punktwerte gegenüber den Ausgangswerten beobachtet werden. Bei den Überlebenden kam es hingegen zu einer deutlichen Verbesserung. Dieser Unterschied erwies sich in der primären Analyse als bedeutend, in der sekundären Analyse als signifikant ($p = 0,019$, siehe Tab. 4-15).

Zwar präsentierten sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede, da sich aber der Verlauf in der MARS-Gruppe gegenüber der SMT-Gruppe nicht identisch zeigte, könnte dies auf einen Therapieeffekt durch die MARS-Behandlung hinweisen bzw. durch eine zu geringe Fallzahl bedingt sein, schließlich sind die Analysen ursprünglich auf eine weitaus größere Patientenzahl ausgelegt gewesen (REFLIEF-Studie).

In der bereits weiter oben zitierten Studie von Tsai und Kollegen über den Einfluss des MARS-Verfahrens bei Patienten mit Hepatitis-B assoziiertem, fulminantem Leberversagen fanden sich signifikante Verbesserungen des SOFA-Scores [83].

Insgesamt konnten also, entsprechend den Ergebnissen vorangegangener Studien, Zusammenhänge zwischen der Mortalität und höheren SOFA-Gesamtpunktwerten beobachtet werden. Einflüsse des MARS-Verfahrens auf den SOFA-Score bzw. dessen Prognose scheinen den Ergebnissen dieser Arbeit nach möglich.

Anzumerken ist an dieser Stelle noch, dass es speziell für Patienten mit Leberzirrhose eine modifizierte Form des SOFA-Einteilungssystems gibt, den sogenannten CLIF-SOFA Score (Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment) [9]. Die darin analysierten Organsysteme sind gegenüber dem SOFA-Score unverändert, jedoch wird im CLIF-SOFA die INR für das hämatologische System untersucht an Stelle der Thrombozyten und für das zentralnervöse System der Grad einer HE an Stelle des GCS bestimmt. Moreau und Kollegen konnten in ihrer Arbeit mit Hilfe des CLIF-SOFA Einteilungssystems eine gleichwertig genaue Prognose (28-Tage Überleben) stellen wie mit dem MELD-Einteilungssystem, zudem genauer

als mit dem CHILD-Score [9].

Da in der hier vorliegenden Arbeit mit dem MELD- und CHILD-Score aber bereits zwei etablierte leberspezifische Einteilungssysteme analysiert wurden, ist das ebenfalls leberspezifische CLIF-SOFA Einteilungssystem nicht weiter berücksichtigt worden.

5.2.3. CHILD

Zur Schweregradeinteilung einer Leberzirrhose dient das CHILD-Einteilungssystem (siehe auch Kap. 1.2.4.2.1.).

Je schwerer dabei die Leberfunktionsstörung ist, umso schlechter fallen die Laborwerte aus. Daraus resultiert wiederum ein höherer Gesamtwert des CHILD-Einteilungssystems und ggf. eine neue Einordnung in eine höhere Gruppe.

In der vorliegenden Arbeit über ACLF-Patienten lag zu Studienbeginn ein durchschnittlicher CHILD-Punktwert von $12,1 \pm 1,4$ vor, somit die prognostisch ungünstigste Kategorie C (siehe Tab. 4-1).

In der SMT-Gruppe präsentierten die Verstorbenen schlechtere Werte als die Überlebenden, dieser Unterschied erwies sich als signifikant (siehe Tab. 4-11).

Ein Zusammenhang zwischen CHILD-Punktwerten und der Mortalität konnte also, in Übereinstimmung mit anderen Studien, nachgewiesen werden.

Weiterhin verdeutlichte eine Einteilung der Werte in die entsprechenden Kategorien des CHILD-Einteilungssystems, dass 96,6% aller untersuchten Patienten (100,0 % der Verstorbenen; 92,0 % der Überlebenden) einen Wert ≥ 10 aufwiesen und sich somit nur gering innerhalb der CHILD-Gruppe C unterschieden.

Da in dieser Studie nur Patienten mit schwerster Lebererkrankung eingeschlossen wurden, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich.

Diese Beobachtung weiterführend hatten in der SMT-Gruppe zu Studienbeginn 64,29 % der Patienten einen Punktwert von 12-13. Die Mortalitätsrate lag bei 55,6 %. Bei weiteren 10,7 % der Patienten lag ein CHILD-Wert von 14-15 zu Studienbeginn vor, von denen keiner den Studienverlauf überlebte (Mortalitätsrate 100 %). Innerhalb der CHILD-Kategorie C waren also, punkteabhängig, deutliche Unterschiede in den Mortalitätsraten ersichtlich.

Zusammenhänge zwischen der Mortalität und dem CHILD-Score konnten bereits in vorangegangenen Studien über Patienten mit Leberzirrhose gezeigt werden [48, 54, 55]. Deutlich voneinander abweichende Mortalitätsraten innerhalb der prognostisch ungünstigsten Kategorie C konnten zudem auch in einer Studie über intensivpflichtige Patienten mit Leberzirrhose beobachtet werden [61]. Ein Punktwert von 10-11 ging in der Arbeit von Rabe und Kollegen mit einer Mortalität von 41 % einher, verdoppelte sich bei einem CHILD-Wert von 12-13 auf 84 % und stieg zu guter Letzt auf 92 % an (CHILD 14-15).

Demzufolge ist also, u.a. durch den in dieser Arbeit nachgewiesenen Einfluss der Höhe des Einteilungssystems auf die Mortalität, eine Differenzierung nach Punkten sinnvoller als die vom CHILD-Score vorgegebene Gruppierung in die Gruppe A, B oder C.

In der MARS-Therapiegruppe der vorliegenden Arbeit stellten sich gleichlautende Ergebnisse wie in der SMT-Gruppe und Literatur dar. Die Verstorbenen wiesen zu Studienbeginn ebenfalls tendenziell höhere CHILD-Werte auf als die Überlebenden. Dieser Unterschied offenbarte sich aber nicht als signifikant (siehe Tab. A11).

Bezüglich der Mortalitätsraten lag ein CHILD-Punktwert von 12-13 bei 50,0 % der Patienten zu Studienbeginn vor, von denen 73,3 % verstarben. Weiterhin wiesen 16,7 % der Patienten einen CHILD-Punktwert von 14-15 auf. Hier verstarben 60 %.

Das Fehlen eines signifikanten Ergebnisses ist somit möglicherweise auf einen bereits mehrfach vermuteten Therapieeffekt und/oder eine zu geringe Fallzahl zurückzuführen.

Im Studienverlauf zeigten sich in der konventionellen Therapiegruppe innerhalb der ersten 14 Tage signifikante Verbesserungen der CHILD-Gesamtpunktwerte gegenüber den Ausgangswerten (siehe Tab. 4-13). Weiterhin verschlechterten sich die CHILD-Punkte bei den Verstorbenen gegenüber den Ausgangswerten, während bei den Überlebenden Verbesserungen ersichtlich wurden. Dieser Unterschied erwies sich in der sekundären Analyse als signifikant (siehe Tab. 4-15).

Derartig signifikante Ergebnisse konnten in der MARS-Gruppe nicht offenbart werden. Dieser Unterschied zwischen den Therapiegruppen präsentierte sich aber auch nicht als signifikant (siehe Tab. A21).

An dieser Stelle ist ein Einfluss durch die Elimination albumingebundener Toxine zu diskutieren. Diesbezüglich ist in dieser Arbeit bereits auf die möglichen Einwirkungen der extrakorporalen

Albumindialyse auf die im CHILD enthaltenen Parameter HSA und Bilirubin eingegangen worden (siehe Kap. 5.1.2.). Des Weiteren konnten auch Verbesserungen einer bestehenden hepatischen Enzephalopathie (HE) durch MARS bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nachgewiesen werden [28, 29]. Die HE ist ein in dieser Arbeit nicht berücksichtigter Bestandteil des CHILD-Einteilungssystems. Dabei kommt es zur zerebralen Symptomatik durch die Ansammlung hirnschädigender Toxine. Dies entsteht im Rahmen der eingeschränkten Entgiftungsfunktion bei Patienten mit Leberinsuffizienz, die mit Hilfe der MARS-Therapie unterstützt wird.

Somit sind Einflüsse des extrakorporalen Verfahrens in Zusammenschau dieser genannten Ergebnisse möglich. In der Literatur fanden sich keine direkten Untersuchungen über einen Einfluss der MARS-Behandlung auf den CHILD-Gesamtpunktwert.

Insgesamt zeigten sich in dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen der Höhe des leberspezifischen CHILD-Einteilungssystems und einer höheren Mortalität. Ein Einfluss des Therapieverfahrens auf den Score ist möglich.

5.2.4. MELD

Das zweite in dieser Arbeit untersuchte leberspezifische Einteilungssystem ist der MELD-Score (siehe auch Kap. 1.2.4.2.2.).

Je schwerer dabei die vorliegende Leberschädigung ist, desto schlechter sind die einfließenden Parameter. Dementsprechend höher liegt auch der Gesamtwert des MELD-Einteilungssystems. In Studien, in denen Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht wurden, konnten bereits Zusammenhänge der Höhe des Punktwertes und der Mortalität nachgewiesen werden [26, 63, 64, 75]. Der MELD-Score ist daher dafür geeignet die Dringlichkeit einer Lebertransplantation festzustellen.

Zu Studienbeginn lag in der vorliegenden Arbeit ein durchschnittlicher Punktwert des MELD-Einteilungssystems von $25,8 \pm 9,2$ vor (siehe Tab. 4-1).

In der konventionellen Therapiegruppe konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem MELD-Wert und der Mortalität beobachtet werden. Die Verstorbenen wiesen signifikant höhere MELD-Punktwerte als die Überlebenden auf ($p = 0,050$, siehe Tab. 4-11). Bei 32,1 % der Patienten lag

zu Studienbeginn ein Punktwert von 20-29 vor. Die Mortalitätsrate lag bei 55,6 %. Weiterhin lagen bei 35,7 % der Patienten MELD-Werte von 30-39 vor, was mit einer Sterberate von 70,0% einherging.

In einer Arbeit von Wiesner und Kollegen über Patienten mit chronischer Lebererkrankung auf der Transplantationsliste konnten bei Punktwerten von 20-29 Mortalitätsraten von 19,6 %, bzw. bei Werten ≥ 40 von 71,3 % beobachtet werden [64].

Gegenüber diesen Literaturwerten wurden mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie also bereits bei geringerem MELD-Punktwerten entsprechende Mortalitätsraten erreicht. Diese Abweichungen sind möglicherweise auf die schweren Krankheitsfälle zurückzuführen. So handelte es sich in der vorliegenden Arbeit um Patienten mit akuter, intensivpflichtiger Dekompensation, nicht explizit um Patienten mit chronischer Lebererkrankung auf der Transplantationsliste.

In der MARS-Gruppe zeigten sich, trotz vergleichbaren Punktwerten gegenüber der SMT-Gruppe, andere Ergebnisse. Die Höhe des MELD-Wertes präsentierte sich bei Verstorbenen und Überlebenden zu Studienbeginn auf dem gleichen Niveau (n.s., siehe Tab. A11). Es wiesen 44,4% der Patienten einen MELD-Punktwert von 20-29 zu Studienbeginn auf. Dabei lag die Mortalitätsrate mit 75,0 % ebenfalls deutlich über den Literaturwerten [64]. Punktwerte von 30-39 lagen bei 25,9 % der Patienten vor. Die Mortalitätsrate entsprach mit 71,0 % dem Ergebnis in der SMT-Gruppe, wonach die Literaturergebnisse bereits bei geringerem MELD-Wert erreicht wurden.

Die hier ersichtliche Diskrepanz zwischen den Therapiegruppen ist möglicherweise durch den mehrfach aufgeführten Therapieeffekt bedingt (misclassification). Ebenfalls möglich ist eine zu große Heterogenität der Werte, so zeigte sich in der MARS-Gruppe eine hohe Variabilität (CV) der MELD-Punktwerte zu Studienbeginn (Verstorbene 31,1%, Überlebende 36,7%).

Im weiteren Therapieverlauf konnten für den MELD-Prognosescore in dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse im Studienverlauf nachgewiesen werden, weder in noch zwischen den Therapiegruppen.

Einflüsse durch das MARS-Verfahren wären an dieser Stelle durchaus möglich gewesen. Die Auswirkungen der Therapie auf die im Prognosescore enthaltenden Parameter (Kreatinin, Bilirubin, INR) wurden bereits aufgeführt (siehe Kap. 5.1.2.), waren aber in der vorliegenden Arbeit nicht besonders deutlich bzw. ausreichend, um eine signifikante Gesamtpunktwert-Veränderung herbeizuführen. Speziell über ACLF-Patienten fanden sich in der Literatur keine

Ergebnisse eines Einflusses des MARS-Verfahrens auf den MELD-Score. Tsai und Kollegen beobachteten aber signifikante Verbesserungen des Scores unter MARS-Therapie bei Patienten mit Hepatitis-B assoziiertem Leberversagen [83].

Zusammenfassend fanden sich für alle 4 untersuchten Scores Zusammenhänge zwischen dem Überleben und erhöhten Punktwerten zu Studienbeginn. Diese konnten bereits in vorangegangenen Studien beobachtet werden.

In der Analyse der MARS-Gruppe konnten jedoch, gegenüber der SMT-Gruppe, keine signifikanten Ergebnisse dargestellt werden.

Wie in den Diskussionen der einzelnen Scores jeweils aufgeführt könnten diese Abweichungen bzw. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen möglicherweise durch eine Beeinflussung der Zuordnung der Kategorien Verstorbene/Überlebende durch die extrakorporale Albumindialyse und damit verbundenen Unsicherheiten in der Analyse zustande gekommen sein (misclassification).

Daraus ableitend sind die Scores nur zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung und des natürlichen Verlaufs (Prognose) unter einer konservativen Therapie geeignet.

Auf Grund des vermuteten Einflusses des MARS-Verfahrens auf die Prognose bzw. die Validität der Einteilungssysteme wären somit zunächst neue Validierungen der Scores unter MARS-Bedingungen notwendig, um auch unter diesem Therapieverfahren aussagekräftige Prognosen zu erlauben.

Des Weiteren gibt es, wie beschrieben, Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf einzelne Laborparameter, z.B. auf das Bilirubin, dessen Konzentration im Rahmen der extrakorporalen Elimination vermindert wird. Jene Einflüsse, die es auch unter konservativen Maßnahmen gibt, führen aber dazu, dass die Prognosescores, die sich bekanntlich aus einzelnen Parametern zusammensetzen und sich dementsprechend durch Änderungen dieser ebenfalls verändern, für kurzfristige Verlaufskontrollen ungeeignet zu sein scheinen. Theoretisch ist jegliche Prognoseabschätzung nur für Patienten ohne medizinische Interventionen geeignet. Denn z.B. Substitutionen von HSA oder Gerinnungsfaktoren können bereits die Prognose und/oder Laborparameter (und damit auch Scores) beeinflussen. Somit ist erst einmal zu klären, ob sich durch kurzfristige Score-Veränderungen auch gleichzeitig die Prognose ändert – und umgekehrt; anders ausgedrückt, ob sich Einteilungssysteme auch als Verlaufparameter bei Patienten mit

ACLF eignen.

In dieser Arbeit waren in der SMT-Gruppe z.T. signifikante Veränderungen der Scores bezüglich des Überlebens zu sehen (siehe Tab. 4-13).

In der Literatur fanden sich keine Ergebnisse. Entsprechend müsste diese Fragestellung in eigens designten Studien untersucht werden.

An dieser Stelle sei noch ein Ergebnis von Cholongitas und Kollegen aufgeführt. Diese beobachteten, dass eine Erhebung der Prognosesysteme (APACHE-II, SOFA, CHILD, MELD) erst 48 Stunden nach Aufnahme (statt innerhalb der ersten 24 Stunden) eine zutreffendere Prognose bei intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose ermöglichte[75]. Ob dies nun möglicherweise an eingeleiteten Therapien gelegen haben könnte, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

5.2.5. Einteilungssysteme und ABiC

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Stellenwert der ABiC bezüglich der prognostischen Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität untersucht werden. Dafür wurde dieser neuere Parameter der Leberfunktion den, wie beschrieben, mehrfach validierten Einteilungssystemen gegenübergestellt.

Auf die Zusammenhänge zwischen der Mortalität und erhöhten Punktwerten der Einteilungssysteme bei Patienten mit Leberzirrhose ist in dieser Arbeit bereits eingegangen worden (siehe Kap. 5.2.). Auch die beobachtete Assoziation zwischen einer schlechteren ABiC und erhöhter Mortalität [24] wurde aufgeführt. Durch diese Sachverhalte und die beobachteten Korrelationen der ABiC mit einzelnen, auch in den Scores enthaltenen, Parametern (partielle Korrelation) könnte ein Zusammenhang zwischen der ABiC und den Einteilungssystemen möglicherweise offenbart werden.

Diesbezüglich konnten von Klammt und Kollegen für die leberspezifischen Scores bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose Zusammenhänge zwischen der Albumin-Bindungskapazität und der Schwere einer Lebererkrankung aufgezeigt werden [25]. Ein Zusammenhang zwischen der Albumin-Bindungskapazität und den intensivspezifischen Scores (APACHE-II, SOFA) wurde aber bis zu diesem Zeitpunkt in noch keiner vorangegangenen Studie untersucht. Dementsprechend handelt es sich hierbei um die erste Arbeit, die sich mit einem derartigen

Zusammenhang beschäftigt hat. Die Ergebnisse sind somit als neue Erkenntnisse im Rahmen der Albuminfunktion als prognostischer Faktor zu verstehen.

In der vorliegenden Arbeit fand sich in der Gesamtgruppe eine mäßige Korrelation zwischen der ABiC und dem intensivspezifischen SOFA-Gesamtpunktwert ($p = -0,358$). Zwischen der ABiC und dem APACHE-II Einteilungssystem konnte hingegen keine nennenswerte Assoziation beobachtet werden ($p = -0,107$, siehe Tab. 4-5).

Für die leberspezifischen Einteilungssysteme (CHILD, MELD) konnten in der Gesamtgruppe Korrelationen zwischen den Einteilungssystemen und der ABiC beobachtet werden. Diese waren mäßig, sowohl für den CHILD ($p = -0,340$) als auch für den MELD-Punktwert ($p = -0,343$, siehe Tab. 4-5).

Somit können aus diesen, in der vorliegenden Studie beobachteten, (mäßigen) Korrelationen der ABiC mit den Einteilungssystemen (SOFA, CHILD und MELD) Rückschlüsse über die Relevanz der Albumin-Bindungsfunktion bei ACLF-Patienten gezogen werden. Es ließe sich möglicherweise daraus ableiten, dass Patienten mit einer schlechten (Score-)Prognose auch eine verminderte Albuminfunktion aufweisen und es somit umgekehrt möglich sein könnte mit Hilfe der ABiC die Prognose eines Patienten abzuschätzen. Diese These wird weiter unten diskutiert.

Wie erwähnt, sind Zusammenhänge zwischen der ABiC und den leberspezifischen Scores bereits untersucht worden. Zum ersten Mal aber wird diese Analyse in der vorliegenden Arbeit fortgesetzt und, über die Analyse der Zusammenhänge der Werte hinausgehend, der beobachteten Mortalität gegenübergestellt. Dementsprechend neu sind also die Erkenntnisse, sowie die auch im Folgenden aufgeführten, bezüglich der intensivspezifischen Einteilungssysteme und der ABiC, die die Charakterisierung der Bindungskapazität weiter vorantreibt.

Die beobachteten Mortalitätsraten der betrachteten Einteilungssysteme in dieser Arbeit (SOFA, CHILD, MELD) sind bereits weiter oben aufgeführt (siehe Kap. 5.2.), hier wurden in beiden Therapiegruppen mit der Literatur vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Bezüglich der Albumin-Bindungskapazität konnte sowohl in dieser Arbeit als auch von Klammt und Kollegen beobachtet werden, dass ABiC-Werte $< 40\%$ signifikant häufiger bei Patienten vorlagen, die während der Studienphase verstarben (Mortalitätsrate 46,2%) [24].

In der vorliegenden Arbeit lag die Mortalitätsrate in der SMT-Gruppe bei einer prognostisch

ungünstigen Albuminfunktion gar bei 100%.

Auch in der Gruppe mit der extrakorporalen Therapie konnte bei derartig eingeschränkter ABiC eine Mortalität bei 75,0% der Patienten aufgezeigt werden (n.s.).

Diese Ergebnisse in Zusammenschau mit der oben aufgeführten Korrelationsanalyse zeigten, dass in der SMT-Gruppe 75,0% der Patienten mit einer prognostisch ungünstigen ABiC ($< 40\%$) auch einen prognostisch ungünstigen SOFA (> 12) zu Studienbeginn aufwiesen.

Ebenso wiesen 25,0 % jener Patienten auch ungünstige MELD (20-29) bzw. 75,0 % noch ungünstigere MELD-Punktwerte (30-39) auf. Weiterhin lagen bei 50,0 % der Patienten mit einer schlechten ABiC auch prognostisch schlechte (12-13) bzw. bei 50,0 % noch ungünstigere CHILD-Werte (14-15) vor.

Ergänzend die Beobachtungen in der MARS-Gruppe: Auch hier wiesen Patienten mit einer prognostisch schlechten ABiC häufig prognostisch ungünstige SOFA-, MELD- und CHILD-Punktwerte auf.

Zusammenfassend zeigten sich also, bezüglich der Mortalität, sehr häufig prognostisch schlechte ABiC-Werte in Verbindung mit prognostisch schlechten Punktwerten bei den untersuchten Einteilungssystemen.

Daraus schlussfolgernd könnte zukünftig also eine Einteilung der ABiC-Werte ($<$ bzw. $\geq 40\%$) im Rahmen der Prognoseabschätzung bei ACLF-Patienten relevant sein. Dies gilt aber zuerst einmal nur für Patienten unter Standardtherapiebedingungen, da ein Einfluss der MARS-Therapie an dieser Stelle noch nicht ausreichend untersucht ist.

Um diese Hypothese zu stützen müssten entsprechend designte Studien durchgeführt und analysiert werden.

5.3. Multivariate Analyse

5.3.1. Laborparameter

In den univariaten Analysen ergaben sich für die Parameter Thrombozyten, INR, Harnstoff (und Kreatinin) signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und Überlebenden. Diese Parameter wurden in die multivariate Analyse übernommen. Auch für die ABiC zeigten sich signifikante Unterschiede, diese Werte wurden jedoch auf Grund der nur geringen Fälle mit komplettem Datensatz (complete-case analysis) nur in einer zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. In dieser Analyse fanden sich mit Einschluss der ABiC keine Ergebnisse.

In den Analysen dieser Arbeit konnten in den einzelnen Behandlungsgruppen für keinen der Parameter signifikante Ergebnisse offenbart werden (siehe Tab. A5 und A6). Bei der Untersuchung der Gesamtgruppe konnte jedoch ein Einfluss der INR auf die Mortalität beobachtet werden (siehe Tab. A8).

Übereinstimmend ist dieses Ergebnis zu den Beobachtungen einer Studie über intensivpflichtige Patienten mit Leberzirrhose. Dort fanden sich in der multivariaten Analyse u.a. signifikante Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden bei den Parametern INR, Harnstoff und Bilirubin [21].

Das Fehlen eines nachweisbaren Zusammenhanges zwischen Parametern und Mortalität in den einzelnen Behandlungsgruppen dieser Arbeit ist möglicherweise auf eine zu geringe Anzahl von Patienten zurückzuführen, für die jeweils Daten aller eingeschlossenen Parameter vorlagen (complete-case analysis).

5.3.2. Einteilungssysteme

Für alle untersuchten Einteilungssysteme konnten in der univariaten Analyse dieser Arbeit Assoziation mit der Mortalität beobachtet werden, weshalb diese dementsprechend auch in der multivariaten Analyse eingeschlossen wurden.

Nur in der konventionellen Therapiegruppe dieser Arbeit, nicht in der MARS-Gruppe, zeigte sich für den APACHE-II-Score ein Zusammenhang mit dem Überleben (siehe Tab. A10).

Der an dieser Stelle eventuell therapiebedingte Unterschied wurde in einer gesonderten Analyse der Gesamtgruppe untersucht. Dabei wurde das Therapieverfahren als zusätzliche Variable hinzugezogen.

Bestätigend für die mehrfach in dieser Arbeit geäußerte Vermutung eines Therapieeffektes stellte sich hierbei ein signifikanter Zusammenhang der Mortalität mit dem Therapieverfahren sowie dem APACHE-II-Score heraus (siehe Tab. A15). Jedoch zeigte sich in dieser Analyse statistisch ein negativer Einfluss der MARS-Therapie auf das Überleben.

Warum aber eine Einteilung in die MARS-Gruppe einen negativen Einfluss auf die Prognose bedeutete, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Möglicherweise lagen schwerere Krankheitsfälle in der MARS-Gruppe gegenüber der SMT-Gruppe vor, auch wenn hier, mit Ausnahme der ABiC, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ersichtlich waren (siehe Tab. 4-1). Ein ansonsten negativer Einfluss der extrakorporalen Therapie wurde bisweilen auch noch nicht beobachtet bzw. in der Literatur beschrieben.

In der weiter oben aufgeführten Studie über intensivpflichtige Patienten mit Leberzirrhose konnten ebenfalls Assoziationen zwischen der Mortalität und dem APACHE-II- sowie zusätzlich dem CHILD-Score in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden [21].

Die in dieser Arbeit in der multivariaten Analyse nicht nachgewiesenen Zusammenhänge zwischen der Mortalität und den Prognosescores SOFA, MELD und CHILD ist möglicherweise dadurch bedingt, dass mit Hilfe des APACHE-II in der vorliegenden Arbeit eine weitaus zutreffendere Prognose möglich war.

Wie schon in der univariaten, konnten auch in der multivariaten Analyse in der MARS-Therapiegruppe keine Assoziationen zwischen den Scores und der Mortalität dargestellt werden (siehe Tab. A12).

An dieser Stelle könnte als mögliche Begründung wieder ein Effekt durch das Therapieverfahren ursächlich sein.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Leberschädigung ist ein häufiges und weltweit vorkommendes Krankheitsbild, welches durch verschiedenste Ursachen (z.B. Infektionen oder Alkoholabusus) bedingt sein kann. Abhängig von der Schwere der Schädigung kommt es nicht nur zu Einschränkungen der Leberfunktion, sondern auch zu anderen systemischen, zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen.

Patienten mit Leberzirrhose, dem irreversiblen Endstadium der Erkrankung, sind dabei durch akute Dekompensationen gefährdet (ACLF). Diese gehen mit sehr hohen Mortalitätsraten einher. Deshalb werden für die frühzeitige Abschätzung der (Kurzzeit-)Prognose betroffener Patienten seit Jahrzehnten validierte Einteilungssysteme verwendet. Diese setzen sich u.a. aus verschiedenen, organspezifischen Laborparametern und allgemeinen Patientendaten zusammen. Ein neuerer und damit verhältnismäßig unbekannter Parameter umfasst die Albumin-Bindungskapazität (ABiC). Diese Kenngröße gibt Auskunft über die Fähigkeit des Albumins endogene Substanzen zu binden, welche nachweislich zu bedeutenden Schädigungen des Organismus führen können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die ABiC in Proben einer kontrollierten randomisierten, klinischen Studie gemessen und im Zusammenhang mit etablierten Laborparametern und Einteilungssystemen unter Berücksichtigung der beobachteten 28-Tage-Mortalität analysiert werden. Dafür wurde die ABiC einer Auswahl von 8 mehrfach validierten Parametern bzw. 4 Einteilungssystemen gegenübergestellt. Des Weiteren sollten Korrelationsanalysen und Veränderungen im Studienverlauf zum Gesamtbild beitragen.

Als Grundlage dienten dafür die Daten von 58 Patienten aus der 1. Phase der „MARS-RELIEF“-Studie, die von 2001 bis 2003 erhoben wurden. In dieser wurden zwei verschiedene Behandlungsgruppen über einen 3-monatigen Zeitraum (29 Behandlungstage (= Studienphase) + zwei Monate Nachuntersuchungen) beobachtet und verglichen. Es handelte sich zum einen um eine Standardtherapiegruppe (SMT), zum anderen um eine MARS-Gruppe, bei der die konventionelle Therapie mittels extrakorporaler Elimination albumingebundener Substanzen im MARS-Verfahren ergänzt wurde (SMT + MARS).

Da Aussagen über den natürlichen, von der spezifischen Therapie unbeeinflussten Verlauf aber nur in der SMT-Gruppe möglich waren, wurde diese in der vorliegenden Arbeit primär untersucht. Des Weiteren wurden sekundär, mögliche therapiebedingte Unterschiede durch getrennte Analysen der MARS- und Gesamtgruppe herausgestellt.

Zu Studienbeginn lag bei allen Patienten eine reduzierte ABiC vor. Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen der ABiC und der Schwere der Erkrankung; in der Gesamtgruppe hatten die Verstorbenen dabei signifikant schlechtere ABiC-Werte als die Überlebenden. Zudem konnten stark erhöhte Mortalitätsraten bei ABiC-Werten $< 40\%$ beobachtet werden (SMT: 100% (4/4); MARS: $75,0\%$ (9/12)).

Weiterhin konnte eine starke Korrelation zwischen der ABiC und der HSA-Konzentration, sowie eine mäßige Korrelation zwischen der ABiC und den Nierenretentionsparametern (Kreatinin, Harnstoff) beobachtet werden.

Erstmals wurden in der vorliegenden Arbeit Korrelationen zwischen der ABiC und den Prognosesystemen bei ACLF-Patienten untersucht und dabei die beobachtete Mortalität berücksichtigt. Es zeigten sich mäßige Assoziationen zwischen einem erniedrigten ABiC-Wert und prognostisch ungünstigen SOFA-, CHILD- und MELD-Gesamtpunktwerten.

Für die Interpretation der zukünftigen Bedeutung der Albumin-Bindungskapazität wurden diese Ergebnisse gegenübergestellt. Dabei wurde deutlich, dass der Großteil der Patienten mit einer ABiC $< 40\%$ auch einen prognostisch ungünstigen Wert bei besagten Einteilungssystemen aufwies.

Somit könnte also eine Einteilung der ABiC-Werte ($< 40\%$ bzw. $\geq 40\%$) zur prognostischen Abschätzung des Kurzzeit-Überlebens bei ACLF-Patienten möglicherweise mit herangezogen werden.

In der MARS-Gruppe lagen zudem zu Studienbeginn signifikant niedrigere ABiC-Werte vor als in der SMT-Gruppe. Es zeigten sich aber vergleichbare Mortalitätsraten zwischen den Therapiegruppen (SMT: $54,5\%$ (6/11); MARS: $66,7\%$ (12/18)) sowie Verbesserungen der Bindungskapazität in der MARS-Gruppe im Studienverlauf. Somit ist, den Beobachtungen vorangegangener Studien entsprechend, von einem positiven Effekt auf die ABiC durch das extrakorporale Therapieverfahren auszugehen.

Leider lagen Rückstellproben nur für den 1. Teil einer (größeren) Studie (RELIEF-Studie) vor, so dass in dieser Arbeit nur die Daten von letztendlich 58 Patienten aus diesem 1. Teil analysiert werden konnten. Möglicherweise hätten validere Ergebnisse herausgestellt werden können, wenn von allen Patienten Rückstellproben vorhanden gewesen wären.

Somit sind die Beobachtungen dieser Arbeit nur teilweise ein erster Hinweis mit z.T. aber schon validen Ergebnissen. Weitere Untersuchungen wären an dieser Stelle anzuschließen mit

zusätzlichen Fragestellungen, z.B. ob die Ergebnisse auch bei anderen (intensivpflichtigen) Krankheitsbildern vorzufinden wären.

Für die zusätzlich untersuchten Parameter INR und Harnstoff konnten zu Studienbeginn in der SMT- und Gesamtgruppe signifikante Zusammenhänge mit dem Überleben beobachtet werden. Bei den Parametern HSA, Bilirubin, Thrombozyten, Kreatinin, Leukozyten und CrP zeigten sich demgegenüber keine signifikanten Ergebnisse.

Bei den Einteilungssystemen zu Studienbeginn präsentierten sich in der SMT-Gruppe für alle 4 Scores (APACHE-II, SOFA, CHILD, MELD) signifikante Zusammenhänge mit der Mortalität.

Im Studienverlauf präsentierten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008; 47: 1401-1415.
- 2 D'Amico G, Garcia-Tsao G. Natural history and prognostic indicator of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
- 3 Garcia-Tsao G, Lim F. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resources Center Programm and the National Hepatitis C Programm. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1802-1829.
- 4 Zamora Nava LE, Aguirre Valadez J, Chávez-Tapia NC, et al. Acute-on-chronic liver failure: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 295-303.
- 5 Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010; 59: 1561-1569.
- 6 Duseja A, Chawla Y, Dhiman R, et al. Non-hepatic insults are common acute precipitants in patients with acute on chronic liver failure (ACLF). *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3188-3192.
- 7 Olson J, Kamath P. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 165-169.
- 8 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology Int*. 2009; 3: 269-282.
- 9 Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute on chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterol* 2013; 144: 1426-1437.
- 10 du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ, et al. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1693-1699.
- 11 Fraley DS, Burr R, Bernardini J, et al. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 518-524.
- 12 Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473-479.
- 13 Als-Nielsen B, Gludd LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systemic review of randomized trials. *BMJ* 2004; 328: 1046.
- 14 Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute on chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl* 2013; 19: 879-886.
- 15 Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without Albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948.
- 16 Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252-261.
- 17 Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl*. 2004: 1109-1119.

- 18 Stange J, Ramlow W, Mitzner S, et al. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artificial Organs* 1993; 17: 809-813.
- 19 Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; 41: 1211-1219.
- 20 Valerio C, Theodoridou E, Davenport A, et al. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatology*. 2016; 8: 345-354.
- 21 Thomson SJ, Moran C, Cowan ML, et al. Outcomes of critically ill patients with cirrhosis admitted to intensive care: an important perspective from the non-transplant setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 233-243.
- 22 Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 430-435.
- 23 Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol* 1975; 11: 824-832.
- 24 Klammt S, Mitzner SR, Stange J, et al. Improvement of Impaired Albumin Binding Capacity in Acute-on-Chronic Liver Failure by Albumin Dialysis. *Liver Transpl* 2008; 14: 1333-1339.
- 25 Klammt S, Mitzner S, Stange J, et al. Albumin-binding function is reduced in patients with decompensated cirrhosis and correlates inversely with severity of liver disease assessed by model for end-stage liver disease. *E J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 257-262.
- 26 Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Risk factors, Sequential Organ Failure Assessment and Model for End-stage Liver Disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 883-893.
- 27 Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014: 275-281.
- 28 Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153-1162.
- 29 Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-1862.
- 30 Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*. 2016; 8: 39-50.
- 31 Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy (Requirements for Biological Substances no.30, revised 1982). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-Third report. Annex 3, WHO Technical Report Series, no. 687. Geneva: World Health Organization, 1983.
- 32 Garg H, Kumar A, Garg V, et al. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis*. 2012; 44: 166-171.
- 33 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53: 397-417.
- 34 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007; 56: 1310-1318.

- 35 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470.
- 36 Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28: 526-534.
- 37 Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher.* 2001; 5: 417-422.
- 38 Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014; 61: 1385-1396.
- 39 Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005; 54: 718-725.
- 40 Behroozian R, Bayazidchi M, Rasooli J. Systemic Inflammatory Response Syndrome and MELD Score in Hospital Outcome of Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis.* 2012; 4: 168-172.
- 41 Abdel-Khalek EE, El-Fakhry A, Helaly M, et al. Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol.* 2011; 12: 173-177.
- 42 Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015; 7: 1974-1981.
- 43 Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2013; 12: 599-607.
- 44 Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012; 56: 1299-1304.
- 45 Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981; 9: 591-597.
- 46 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
- 47 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1636.
- 48 Kavli M, Strøm T, Carlsson M, et al. The outcome of critical illness in decompensated alcoholic liver cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 987-994.
- 49 Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
- 50 Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin.* 2000; 16: 353-366.
- 51 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758.

- 52 Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al. The use of Maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of prospective, multicenter study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1999; 25: 686-696.
- 53 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 762-774.
- 54 Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 453-464.
- 55 Tsai MH, Peng YS, Lien JM, et al. Multiple organ system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems. *Digestion* 2004; 69: 190-200.
- 56 Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
- 57 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
- 58 Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987; 7: 660-664.
- 59 Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*. 1984; 4: 430-435.
- 60 Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1079-1089.
- 61 Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, et al. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1564-1571.
- 62 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31: 864-871.
- 63 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33: 464-470.
- 64 Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterol* 2003; 124: 91-96.
- 65 Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2013; 19: 105-115.
- 66 Universität Rostock, TERAHLIN AG; Protokoll der MARS – RELIEF Studie, Version 100601_A1; Therapeutischer Einfluß der Albumindialyse mit dem Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in schwer dekompenzierten Patienten mit einer chronischen Leberschädigung. Deutsche Zusammenfassung.
- 67 Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 1815-1823.
- 68 Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, et al. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16: 671-678.
- 69 Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, et al. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 333-339.

- 70 Meijers BK, Loor HD, Bammens B, et al. p-Cresyl Sulfate and Indoxyl Sulfate in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1932–1938.
- 71 Meijers BK, Bammens B, Verbeke K, et al. A review of albumin binding in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 839-850.
- 72 Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol*. 1975; 1: 824-832.
- 73 Dengler TJ, Robertz-Vaupel GM, Dengler HJ. Albumin binding in uraemia: quantitative assessment of inhibition by endogenous ligands and carbamylation of albumin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 43: 491-499.
- 74 Klammt S, Wojak HJ, Mitzner A, et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 2377-2383.
- 75 Cholongitas E, Betrosian A, Senzolo M, et al. Prognostic models in cirrhotics admitted to intensive care units better predict outcome when assessed at 48 h after admission. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1223-1227.
- 76 Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, et al. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 166-171.
- 77 Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 689-695.
- 78 Kwon JH, Jang JW, Kim YW, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2015: 146.
- 79 Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al. Short-Term Prognosis in Critically Ill Patients With Cirrhosis Assessed by Prognostic Scoring Systems. *Hepatology* 2001; 34: 255-261.
- 80 Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, et al. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology* 1996; 23: 1393-1401.
- 81 Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 229-255.
- 82 Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 2006; 30: 276-284.
- 83 Tsai MH, Chen YC, Wu CS, et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with hepatitis B-associated fulminant hepatic failure. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 1289-1294.

1. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der ABiC und der Schwere der Erkrankung.

Patienten mit schweren Erkrankungen haben einen hohen Plasmaspiegel an endogenen Substanzen, die die HSA-Funktion (ABiC) durch Besetzung der Bindungsstellen einschränken. So zeigten sich in dieser Studie bei Patienten mit labordiagnostisch schlechteren Parametern auch schlechtere ABiC-Werte.

2. Mit Hilfe der ABiC ist eine zuverlässige Prognose des Kurzzeitüberlebens bei Patienten mit Leberversagen möglich.

In dieser Arbeit zeigten sich Korrelationen zwischen verminderter ABiC und prognostisch ungünstigen, klinisch bereits validierten Prognosescores.

3. Die Integration der ABiC, als neuem Parameter der Leberfunktion, könnte möglicherweise die Aussagekraft in intensiv- und leberspezifischen Prognosescores weiter erhöhen.

In dieser Arbeit lagen bei Patienten mit einer schlechteren ABiC auch prognostisch ungünstigere Gesamtpunktwerte bei den Einteilungssystemen vor.

4. Die HSA-Funktion (ABiC) korreliert möglicherweise besser mit den Prognosescores als die HSA-Konzentration.

Während die Einteilungssysteme nachweislich mit dem Überleben assoziiert sind, konnte in dieser Arbeit bei ACLF-Patienten kein (signifikanter) Zusammenhang zwischen der HSA-Konzentration und dem Überleben beobachtet werden, demgegenüber aber zwischen der ABiC und dem Überleben.

5. Ungebundene, freie Toxine im Plasma stehen möglicherweise in einem (unmittelbaren) Zusammenhang mit der Schwere einer Erkrankung und der Prognose.

Trotz Adjustierung der HSA-Konzentration für die ABiC-Messung fanden sich in dieser Arbeit bei ACLF-Patienten Korrelationen zwischen der ABiC und der HSA-Konzentration, während dies in einer vorangegangenen Studie mit vermutlich leichteren Krankheitsfällen bei gleichem Messverfahren nicht der Fall war.

6. **Eine differenzierte Bewertung des CHILD-Scores in Abhängigkeit des genauen Gesamtpunktwertes ist möglicherweise sinnvoller als die Kategorisierung in die Gruppen A, B und C.**

In dieser Arbeit zeigten sich deutliche Unterschiede in den Mortalitätsraten innerhalb der Kategorie C.

7. **Hyperbilirubinämien können mittels extrakorporaler Albumindialyse möglicherweise adäquat behandelt werden.**

Durch das Verfahren kommt es zum Übergang des an HSA gebundenen Bilirubins in das gegengeschaltete Dialysat. So fand sich im Studienverlauf in dieser Arbeit eine Verbesserung der durchschnittlichen Bilirubinkonzentration in der MARS-Gruppe.

8. **Das MARS-Verfahren hat keine negativen Auswirkungen auf Infektionen/Entzündungsparameter und die Hämostase.**

In dieser Studie konnten bei den entsprechenden Parametern keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen und insbesondere keine signifikanten Verschlechterungen in der MARS-Gruppe beobachtet werden.

9. **Die MARS-Therapie führt bei Patienten mit Leberversagen zur Elimination wasserlöslicher und albumingebundener Substanzen und damit möglicherweise zur Verbesserung von Organfunktionen.**

Durch die Eliminierung besagter Toxine können diese keinen Schaden mehr an Organen verursachen (z.B. am Gehirn im Rahmen einer HE). So zeigten sich in dieser Arbeit im MARS-Therapieverlauf Verbesserungen der Bilirubinkonzentration und der Nierenfunktionsparameter.

10. **Die Häufigkeit an MARS-Behandlungen pro Woche hat einen Einfluss auf die Nierenretentionsparameter und damit möglicherweise auf die Nierenfunktion sowie die Prognose.**

In diesem 1. Teil der RELIEF-Studie zeigten sich Zusammenhänge zwischen den Nierenretentionsparametern und dem Überleben sowie deutliche Verbesserungen der Parameter innerhalb der ersten 4 Tage, an denen noch tägliche MARS-Behandlungen durchgeführt wurden.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation:

1. selbständig angefertigt und dabei keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen habe.
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.
3. weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung in einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

.....

Ort/Datum

.....

Name/Unterschrift

Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Mitzner danken, der mir das Thema der vorliegenden Arbeit überlassen hat.

Ebenso bin ich Herrn PD. Dr. Klammt zu tiefstem Dank verpflichtet, der mir als Betreuer mit Rat und Kritik über die Jahre zuverlässig zur Seite stand.

Darüberhinaus möchte ich mich herzlich bei den Mitarbeitern des BMFZ in der Schillingallee bedanken, die mir während meiner Zeit im Labor immer freundlichen begegnet sind und mich geduldig in die Geräte zur ABiC-Bestimmung eingewiesen haben.

Zu guter Letzt gilt mein herzlichster Dank meiner Familie, die mir auch in anstrengenden Zeiten Kraft und Zuversicht (haben) zukommen lassen.

Weitere Tabellen

Tab. A1: Korrelationsanalysen, Gesamtgruppe

		Albumin (g/l)	ABiC (%)	Bilirubin (μ mol/l)	Thrombozyten (Gpt/l)	INR	Kreatinin (μ mol/l)	Harnstoff (mmol/l)	Leukozyten (Gpt/l)	CrP (mg/l)	APACHE- II	SOFA	CHILD	MELD
Albumin (g/l)	r_s^*	10,000	0,606	0,242	0,141	-0,068	-0,231	-0,150	-0,102	-0,078	-0,335	-0,470	-0,396	-0,140
	n	58	29	58	58	58	55	56	58	37	35	44	58	55
ABiC (%)	r_s^*	0,606	10,000	-0,252	0,107	-0,279	-0,352	-0,319	-0,143	-0,180	-0,107	-0,358	-0,340	-0,343
	n	29	29	29	29	29	27	28	29	18	20	25	29	27
Bilirubin (μ mol/l)	r_s^*	0,242	-0,252	10,000	0,091	0,337	0,203	0,040	0,011	-0,113	0,018	0,085	-0,010	0,514
	n	58	29	58	58	58	55	56	58	37	35	44	58	55
Thrombozyten (Gpt/l)	r_s^*	0,141	0,107	0,091	10,000	-0,241	0,077	-0,092	0,557	-0,260	-0,351	-0,521	-0,177	0,060
	n	58	29	58	58	58	55	56	58	37	35	44	58	55
INR	r_s^*	-0,068	-0,279	0,337	-0,241	10,000	0,150	0,160	0,138	-0,108	0,319	0,332	0,491	0,455
	n	58	29	58	58	58	55	56	58	37	35	44	58	55
Kreatinin (μ mol/l)	r_s^*	-0,231	-0,352	0,203	0,077	0,150	10,000	0,604	0,142	-0,073	0,550	0,558	0,221	0,799
	n	55	27	55	55	55	55	53	55	35	35	44	55	55
Harnstoff (mmol/l)	r_s^*	-0,150	-0,319	0,040	-0,092	0,160	0,604	10,000	0,204	0,036	0,421	0,325	0,210	0,449
	n	56	28	56	56	56	53	56	56	36	34	42	56	53
Leukozyten (Gpt/l)	r_s^*	-0,102	-0,143	0,011	0,557	0,138	0,142	0,204	10,000	0,050	0,149	-0,106	0,179	0,129
	n	58	29	58	58	58	55	56	58	37	35	44	58	55

Tab. A1 (Fortsetzung)		Albumin (g/l)	ABiC (%)	Bilirubin (μ mol/l)	Thrombozyten (Gpt/l)	INR	Kreatinin (μ mol/l)	Harnstoff (mmol/l)	Leukozyten (Gpt/l)	CrP (mg/l)	APACHE- II	SOFA	CHILD	MELD
CrP (mg/l)	r _s *	-0,078	-0,180	-0,113	-0,260	-0,108	-0,073	0,036	0,050	10,000	0,033	-0,031	0,111	-0,359
	n	37	18	37	37	37	35	36	37	37	20	25	37	35
APACHE-II	r _s *	-0,335	-0,107	0,018	-0,351	0,319	0,550	0,421	0,149	0,033	10,000	0,803	0,303	0,408
	n	35	20	35	35	35	35	34	35	20	35	35	35	35
SOFA	r _s *	-0,470	-0,358	0,085	-0,521	0,332	0,558	0,325	-0,106	-0,031	0,803	10,000	0,401	0,478
	n	44	25	44	44	44	44	42	44	25	35	44	44	44
CHILD	r _s *	-0,396	-0,340	-0,010	-0,177	0,491	0,221	0,210	0,179	0,111	0,303	0,401	10,000	0,353
	n	58	29	58	58	58	55	56	58	37	35	44	58	55
MELD	r _s *	-0,140	-0,343	0,514	0,060	0,455	0,799	0,449	0,129	-0,359	0,408	0,478	0,353	10,000
	n	55	27	55	55	55	55	53	55	35	35	44	55	55

*Korrelation nach Spearman-Rho

Tab. A2: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
APACHE-II	1	-6,0	x	6	-4,3	5,7	0,445	4	+0,3	6,6	5	-2,2	5,2	0,462
SOFA	2	+1,5	2,1	7	-3,0	3,5	0,072	6	+0,3	1,6	7	+0,1	1,9	0,658
CHILD	3	+0,3	1,5	13	-0,9	1,6	0,241	7	-0,1	1,1	10	-1,0	1,4	0,128
MELD	3	+2,7	12,7	10	-5,3	7,4	0,446	7	+3,7	7,3	9	-1,4	6,5	0,124

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A3: Einteilung des CHILD Scores zu Studienbeginn, SMT

Einteilung CHILD	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
A: 5-6	0	0,0	0	0,0	0,142
B: 7-9	0	0,0	2	14,3	
C: 10-15	14	100,0	12	85,7	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A4: Einteilung des MELD-Einteilungssystems zu Studienbeginn, SMT

Einteilung MELD	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≤22	3	21,4	6	42,9	0,225
>22	11	78,6	8	57,1	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A5: Multivariate Analyse der Laborparameter zu Studienbeginn, SMT

Schritt:		Regressions- koeffizient β	SE	Wald	df	p-Wert	Exp(B)
1	Thrombozyten (Gpt/l)	0,001	0,007	0,012	1	0,914	1,001
	INR	-1,813	1,065	2,899	1	0,089	0,163
	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	0,006	0,006	1,022	1	0,312	1,006
	Harnstoff (mmol/l)	-0,125	0,072	3,032	1	0,082	0,882
	Konstante	4,644	2,438	3,630	1	0,057	103,998
2	INR	-1,810	1,075	2,838	1	0,092	0,164
	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	0,006	0,006	1,043	1	0,307	1,006
	Harnstoff (mmol/l)	-0,126	0,072	3,053	1	0,081	0,882
	Konstante	4,705	2,398	3,851	1	0,050	110,522
3	INR	-1,660	1,060	2,454	1	0,117	0,190
	Harnstoff (mmol/l)	-0,075	0,043	3,008	1	0,083	0,928
	Konstante	4,636	2,344	3,913	1	0,048	103,167
4	Harnstoff (mmol/l)	-0,079	0,043	3,306	1	0,069	0,924
	Konstante	1,241	0,754	2,709	1	0,100	3,459

Tab. A6: Multivariate Analyse der Laborparameter zu Studienbeginn, MARS

Schritt:	Parameter	Regressions- koeffizient β	SE	Wald	df	p-Wert	Exp(B)
1	Thrombozyten (Gpt/l)	0,011	0,009	1,668	1	0,197	1,011
	INR	-0,815	0,741	1,208	1	0,272	0,443
	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	0,005	0,007	0,564	1	0,453	1,005
	Harnstoff (mmol/l)	-0,057	0,061	0,888	1	0,346	0,944
	Konstante	0,004	1,892	0,000	1	0,998	1,004
2	Thrombozyten (Gpt/l)	0,011	0,008	1,988	1	0,159	1,011
	INR	-0,767	0,708	1,176	1	0,278	0,464
	Harnstoff (mmol/l)	-0,030	0,046	0,406	1	0,524	0,971
	Konstante	0,352	1,764	0,040	1	0,842	1,422
3	Thrombozyten (Gpt/l)	0,011	0,009	1,711	1	0,191	1,011
	INR	-0,844	0,747	1,275	1	0,259	0,430
	Konstante	0,028	1,787	0,000	1	0,987	1,029
4	Thrombozyten (Gpt/l)	0,015	0,009	2,604	1	0,107	1,015
	Konstante	-1,885	0,893	4,453	1	0,035	0,152

Tab. A7: Charakteristik der Patienten zu Studienbeginn

	Median	Minimum	Maximum
Albumin (g/l)	21,8	9,0	35,2
ABiC (%)	38,4	21,4	87,7
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	368,3	70,0	767,8
Thrombozyten (Gpt/l)	70,0	21,0	356,0
INR	1,9	1,1	6,3
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	167,0	23,0	583,4
Harnstoff (mmol/l)	14,1	0,7	50,8
Leukozyten (Gpt/l)	13,6	3,2	41,0
CrP (mg/l)	45,0	4,5	267,0
APACHE-II	14,0	5,0	31,0
SOFA	11,0	4,0	17,0
CHILD	12,0	9,0	15,0
MELD	26,8	4,3	45,8

Tab. A8: Multivariate Analyse der Laborparameter zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Schritt:		Regressions- koeffizient β	SE	Wald	df	p-Wert	Exp(B)
1	Thrombozyten (Gpt/l)	0,005	0,004	1,365	1	0,243	1,005
	INR	-1,184	0,516	5,260	1	0,022	0,306
	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	0,004	0,004	1,113	1	0,291	1,004
	Harnstoff (mmol/l)	-0,081	0,042	3,657	1	0,056	0,922
	Konstante	2,164	1,214	3,175	1	0,075	8,705
2	Thrombozyten (Gpt/l)	0,006	0,004	1,696	1	0,193	1,006
	INR	-1,125	0,509	4,881	1	0,027	0,325
	Harnstoff (mmol/l)	-0,052	0,030	3,086	1	0,079	0,949
	Konstante	2,300	1,206	3,640	1	0,056	9,975
3	INR	-1,172	0,530	4,884	1	0,027	0,310
	Harnstoff (mmol/l)	-0,049	0,029	2,866	1	0,090	0,952
	Konstante	2,863	1,165	6,042	1	0,014	17,520

Tab. A9: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 4, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	26	+1,0	4,8	24	+1,4	4,0	0,661
ABiC (%)	6	-9,2	20,8	15	+9,7	16,9	0,086
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	26	-9,7	88,9	24	-116,3	133,2	0,005
Thrombozyten (Gpt/l)	25	-27,2	64,8	24	-25,4	39,8	0,465
INR	26	-0,1	0,6	23	-0,1	0,6	0,7
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	23	-6,9	94,5	22	-40,2	74,1	0,212
Harnstoff (mmol/l)	26	+3,0	17,3	24	-6,0	11,5	0,098
Leukozyten (Gpt/l)	26	+2,0	7,1	24	+1,8	8,9	0,884
CrP (mg/l)	12	-3,6	34,8	13	-23,2	60,7	0,683
APACHE-II	7	+4,1	9,0	11	-1,2	5,6	0,295
SOFA	12	+0,7	3,1	16	-0,9	2,0	0,297
CHILD	25	+0,2	1,2	24	-0,5	1,5	0,015
MELD	23	-0,8	4,7	21	-4,1	4,1	0,036

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A10: Multivariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, SMT

Schritt:		Regressions- koeffizient β	SE	Wald	df	p-Wert	Exp(B)
1	APACHE-II	-0,168	0,273	0,380	1	0,538	0,845
	SOFA	-0,138	0,571	0,058	1	0,809	0,871
	CHILD	-0,890	1,244	0,512	1	0,474	0,410
	MELD	-0,147	0,148	0,987	1	0,321	0,863
	Konstante	19,405	16,784	1,337	1	0,248	267489271,50
2	APACHE-II	-0,226	0,148	2,325	1	0,127	0,798
	CHILD	-0,757	1,064	0,507	1	0,477	0,469
	MELD	-0,152	0,146	1,086	1	0,297	0,859
	Konstante	17,416	13,599	1,640	1	0,200	36626901,98
3	APACHE-II	-0,252	0,145	3,013	1	0,083	0,778
	MELD	-0,170	0,132	1,666	1	0,197	0,843
	Konstante	9,047	4,809	3,539	1	0,060	8492,355
4	APACHE-II	-0,268	0,125	4,582	1	0,032	0,765
	Konstante	5,170	2,379	4,723	1	0,030	175,921

Tab. A11: Univariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, MARS

	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
APACHE-II	12	16,4	7,3	6	11,2	7,0	0,121
SOFA	15	11,1	3,7	8	9,6	2,1	0,343
CHILD	19	12,4	1,3	11	11,9	1,6	0,290
MELD	17	25,4	7,9	10	25,6	9,4	0,763

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A12: Multivariate Analyse der Einteilungssysteme zu Studienbeginn, MARS

Schritt:		Regressions- koeffizient β	SE	Wald	df	p-Wert	Exp(B)
1	APACHE-II	-0,208	0,143	2,104	1	0,147	0,812
	SOFA	0,424	0,413	1,054	1	0,305	1,529
	CHILD	-0,545	0,542	1,011	1	0,315	0,580
	MELD	-0,070	0,098	0,503	1	0,478	0,933
	Konstante	6,137	5,994	1,048	1	0,306	462,865
2	APACHE-II	-0,196	0,138	2,019	1	0,155	0,822
	SOFA	0,257	0,310	0,688	1	0,407	1,293
	CHILD	-0,353	0,425	0,689	1	0,407	0,703
	Konstante	3,702	4,507	0,675	1	0,411	40,526
3	APACHE-II	-0,115	0,091	1,575	1	0,210	0,892
	CHILD	-0,188	0,365	0,263	1	0,608	0,829
	Konstante	3,130	4,411	0,504	1	0,478	22,872
4	APACHE-II	-0,122	0,089	1,860	1	0,173	0,885
	Konstante	0,958	1,231	0,605	1	0,437	2,606

Tab. A13: Einteilung der Thrombozyten-Werte zu Studienbeginn, MARS

Einteilung Thrombozyten	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
>100 (Gpt/l)	4	21,1	5	45,5	0,132
50-100 (Gpt/l)	7	36,8	5	45,5	
<50 (Gpt/l)	8	42,1	1	9,1	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A14: Einteilung des CHILD-Scores zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Einteilung CHILD	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
A: 5-6	0	0,0	0	0,0	0,098
B: 7-9	0	0,0	2	8,0	
C: 10-15	33	100,0	23	92,0	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A15: Multivariate Analyse der Einteilungssysteme + Therapie zu Studienbeginn, Gesamtgruppe

Schritt:		Regressions- koeffizient β	SE	Wald	df	p-Wert	Exp(B)
1	APACHE-II	-0,209	0,120	3,053	1	0,081	0,811
	SOFA	0,224	0,263	0,725	1	0,394	1,251
	CHILD	-0,469	0,357	1,727	1	0,189	0,625
	MELD	-0,070	0,061	1,309	1	0,253	0,932
	Therapie	-1,868	1,014	3,391	1	0,066	0,154
	Konstante	9,028	4,454	4,108	1	0,043	8334,979
2	APACHE-II	-0,137	0,079	2,991	1	0,084	0,872
	CHILD	-0,381	0,329	1,340	1	0,247	0,683
	MELD	-0,055	0,059	0,864	1	0,353	0,947
	Therapie	-1,728	0,972	3,160	1	0,075	0,178
	Konstante	8,715	4,312	4,085	1	0,043	6092,798
3	APACHE-II	-0,165	0,076	4,709	1	0,030	0,848
	CHILD	-0,366	0,324	1,281	1	0,258	0,693
	Therapie	-1,848	0,970	3,625	1	0,057	0,158
	Konstante	7,730	3,979	3,775	1	0,052	2276,424
4	APACHE-II	-0,187	0,074	6,433	1	0,011	0,829
	Therapie	-1,969	0,945	4,340	1	0,037	0,140
	Konstante	3,706	1,458	6,464	1	0,011	40,696

Tab. A16: Einteilung des SOFA Scores zu Studienbeginn, SMT

Einteilung SOFA	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≤11	4	40,0	8	72,7	0,130
>11	6	60,0	3	27,3	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A17: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 4, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	26	+1,0	4,8	24	+1,4	4,0	0,661
ABiC (%)	6	-9,2	20,8	15	+9,7	16,9	0,086
Bilirubin (µmol/l)	26	-9,7	88,9	24	-116,3	133,2	0,005
Thrombozyten (Gpt/l)	25	-27,2	64,8	24	-25,4	39,8	0,465
INR	26	-0,1	0,6	23	-0,1	0,6	0,700
Kreatinin (µmol/l)	23	-6,9	94,5	22	-40,2	74,1	0,212
Harnstoff (mmol/l)	26	+3,0	17,3	24	-6,0	11,5	0,098
Leukozyten (Gpt/l)	26	+2,0	7,1	24	+1,8	8,9	0,884
CrP (mg/l)	12	-3,6	34,8	13	-23,2	60,7	0,683
APACHE-II	7	+4,1	9,0	11	-1,2	5,6	0,295
SOFA	12	+0,7	3,1	16	-0,9	2,0	0,297
CHILD	25	+0,2	1,2	24	-0,5	1,5	0,015
MELD	23	-0,8	4,7	21	-4,1	4,1	0,036

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A18: LOCF, Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 4, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	26	+1,0	4,8	24	+1,4	4,0	0,661
ABiC (%)	9	-6,1	17,1	18	+8,1	15,8	0,046
Bilirubin (µmol/l)	26	-9,7	88,9	24	-116,3	133,2	0,005
Thrombozyten (Gpt/l)	25	-27,2	64,8	24	-25,4	39,8	0,465
INR	26	-0,1	0,6	23	-0,1	0,6	0,700
Kreatinin (µmol/l)	23	-6,9	94,5	22	-40,2	74,1	0,212
Harnstoff (mmol/l)	26	+3,0	17,3	24	-6,0	11,5	0,098
Leukozyten (Gpt/l)	26	+2,0	7,1	24	+1,8	8,9	0,884
CrP (mg/l)	12	-3,6	34,8	13	-23,2	60,7	0,683
APACHE-II	7	+4,1	9,0	11	-1,2	5,6	0,295
SOFA	12	+0,7	3,1	16	-0,9	2,0	0,297
CHILD	28	+0,2	1,1	30	-0,4	1,3	0,017
MELD	23	-0,8	4,7	21	-4,1	4,1	0,036

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A19: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 7, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	22	+1,4	5,7	20	+2,1	4,2	0,486
ABiC (%)	7	-1,9	8,2	14	+2,1	13,7	0,390
Bilirubin (µmol/l)	22	-37,4	88,0	20	-58,1	138,9	0,588
Thrombozyten (Gpt/l)	21	-21,0	70,0	20	-17,3	46,0	0,639
INR	22	0,0	0,6	20	-0,3	0,6	0,160
Kreatinin (µmol/l)	20	-13,1	55,2	17	-15,2	53,2	0,807
Harnstoff (mmol/l)	20	-0,1	5,5	20	-3,0	10,0	0,440
Leukozyten (Gpt/l)	22	+2,1	6,9	20	+2,1	8,4	0,649
CrP (mg/l)	6	-10,2	37,7	11	-8,9	24,5	0,960
APACHE-II	10	-3,3	8,5	6	-1,5	9,2	0,514
SOFA	11	-1,0	3,5	13	-1,0	2,6	0,860
CHILD	22	-0,2	1,2	20	-1,3	1,1	0,004
MELD	20	-2,7	5,1	16	-2,0	4,1	0,810

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A20: LOCF, Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 7, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	26	+1,8	5,4	24	+1,3	4,5	0,800
ABiC (%)	10	-1,3	6,8	18	+3,6	14,3	0,277
Bilirubin (µmol/l)	26	-33,2	87,5	24	-66,5	135,0	0,336
Thrombozyten (Gpt/l)	25	-28,5	70,9	24	-18,8	44,8	0,865
INR	26	0,0	0,6	23	-0,2	0,6	0,201
Kreatinin (µmol/l)	24	-21,5	89,5	21	-19,2	68,0	0,682
Harnstoff (mmol/l)	25	-1,3	8,0	24	-4,6	10,9	0,322
Leukozyten (Gpt/l)	26	+2,2	7,3	24	+2,0	8,2	0,733
CrP (mg/l)	11	-5,4	30,4	14	-25,9	53,7	0,239
APACHE-II	11	-1,1	10,9	9	-2,1	7,8	0,849
SOFA	14	-0,3	3,9	15	-1,0	2,5	0,791
CHILD	28	-0,1	1,1	30	-0,6	1,5	0,044
MELD	24	-2,2	5,5	19	-2,5	4,4	0,787

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A21: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	15	+1,7	7,7	17	+2,1	4,4	0,518
ABiC (%)	4	-15,3	20,6	9	+5,0	11,2	0,089
Bilirubin (µmol/l)	16	-38,1	155,7	17	-61,9	191,2	0,589
Thrombozyten (Gpt/l)	16	+6,9	75,8	17	-11,7	52,9	0,577
INR	15	-0,1	0,5	17	+0,1	0,6	0,359
Kreatinin (µmol/l)	14	-8,2	80,6	16	+12,9	99,9	0,519
Harnstoff (mmol/l)	16	-2,1	9,2	17	+0,6	11,3	0,470
Leukozyten (Gpt/l)	16	-1,3	5,9	17	-1,3	11,1	0,857
CrP (mg/l)	4	-11,8	27,4	9	-10,2	20,7	0,817
APACHE-II	7	-4,6	5,2	9	-1,1	5,6	0,394
SOFA	9	-2,0	3,7	13	+0,2	1,7	0,153
CHILD	16	-0,7	1,6	17	-0,7	1,3	0,956
MELD	13	-3,5	9,0	16	+0,8	7,1	0,147

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A22: LOCF, Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, SMT und MARS

	SMT			MARS			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	25	+1,4	6,4	24	+1,2	4,5	0,864
ABiC (%)	11	-4,5	14,7	18	+4,7	13,6	0,161
Bilirubin (µmol/l)	26	-36,1	130,5	24	-69,3	166,4	0,252
Thrombozyten (Gpt/l)	26	-14,1	84,8	24	-16,5	47,6	0,455
INR	25	0,0	0,7	23	0,0	0,6	1,000
Kreatinin (µmol/l)	23	-9,9	102,6	22	-1,8	102,4	0,776
Harnstoff (mmol/l)	26	-2,0	9,6	24	-3,0	12,9	0,705
Leukozyten (Gpt/l)	26	+0,6	7,5	24	-0,3	10,0	0,823
CrP (mg/l)	11	-5,7	21,2	13	-32,3	53,9	0,105
APACHE-II	12	-1,7	10,7	13	-0,7	6,2	0,548
SOFA	16	-0,6	4,3	17	+0,2	2,0	0,353
CHILD	28	-0,3	1,5	30	-0,3	1,4	0,551
MELD	22	-1,7	8,0	21	-0,6	6,9	0,789

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, SMT vs. MARS

Tab. A23: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 4, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	12	+1,8	4,5	14	+0,4	5,0	0,139	14	+0,5	3,8	10	+2,6	4,1	0,362
ABiC (%)	1	-30,0	x	5	-5,0	20,3	0,235	9	+10,4	16,5	6	+8,5	19,1	0,480
Bilirubin (µmol/l)	12	+18,1	113,6	14	-33,6	54,4	0,411	14	-102,1	139,6	10	-136,0	128,2	0,412
Thrombozyten (Gpt/l)	12	-46,9	73,6	13	-9,0	51,8	0,149	14	-15,7	29,5	10	-38,9	49,4	0,278
INR	12	-0,2	0,7	14	0,0	0,4	0,601	13	-0,2	0,7	10	0,0	0,0	0,348
Kreatinin (µmol/l)	11	+1,1	135,1	12	-14,2	33,6	0,666	13	-43,2	85,1	9	-36,0	59,3	0,841
Harnstoff (mmol/l)	12	-0,1	12,6	14	+5,6	20,6	0,737	14	-8,0	13,6	10	-3,2	7,4	0,482
Leukozyten (Gpt/l)	12	+2,3	7,3	14	+1,8	7,2	0,816	14	+1,4	10,5	10	+2,4	6,6	0,837
CrP (mg/l)	6	-3,3	20,2	6	-3,8	47,6	1,000	7	-47,6	73,7	6	+5,3	22,6	0,252
APACHE-II	4	+7,0	11,4	3	+0,3	2,9	0,721	5	-0,6	5,8	6	-1,7	5,9	1,000
SOFA	7	+2,0	3,5	5	-1,2	1,1	0,12	10	-1,1	2,4	6	-0,7	1,0	0,911
CHILD	11	+0,6	1,4	14	-0,1	0,9	0,094	14	-0,2	1,8	10	-1,0	0,7	0,245
MELD	11	-0,4	5,7	12	-1,2	3,7	0,975	12	-4,5	4,7	9	-3,7	3,3	0,664

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A24: Einteilung der ABiC-Werte zu Studienbeginn, SMT

SMT Einteilung ABiC	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≥40%	2	33,3	5	100,0	0,022
<40%	4	66,7	0	0,0	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A25: LOCF, Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 4, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	12	+1,8	4,5	14	+0,4	5,0	0,139	14	+0,5	3,8	10	+2,6	4,1	0,362
ABiC (%)	4	-7,5	15,0	5	-5,0	20,3	0,900	12	+7,8	14,8	6	+8,5	19,1	1,000
Bilirubin (μmol/l)	12	+18,1	113,6	14	-33,6	54,4	0,411	14	-102,1	139,6	10	-136,0	128,2	0,412
Thrombozyten (Gpt/l)	12	-46,9	73,6	13	-9,0	51,8	0,149	14	-15,7	29,5	10	-38,9	49,4	0,278
INR	12	-0,2	0,7	14	0,0	0,4	0,601	13	-0,2	0,7	10	0,0	0,0	0,348
Kreatinin (μmol/l)	11	+1,1	135,1	12	-14,2	33,6	0,666	13	-43,2	85,1	9	-36,0	59,3	0,841
Harnstoff (mmol/l)	12	-0,1	12,6	14	+5,6	20,6	0,737	14	-8,0	13,6	10	-3,2	7,4	0,482
Leukozyten (Gpt/l)	12	+2,3	7,3	14	+1,8	7,2	0,816	14	+1,4	10,5	10	+2,4	6,6	0,837
CrP (mg/l)	6	-3,3	20,2	6	-3,8	47,6	1,000	7	-47,6	73,7	6	+5,3	22,6	0,252
APACHE-II	4	+7,0	11,4	3	+0,3	2,9	0,721	5	-0,6	5,8	6	-1,7	5,9	1,000
SOFA	7	+2,0	3,5	5	-1,2	1,1	0,12	10	-1,1	2,4	6	-0,7	1,0	0,911
CHILD	14	+0,4	1,3	14	-0,1	0,9	0,138	19	-0,2	1,5	11	-0,9	0,7	0,091
MELD	11	-0,4	5,7	12	-1,2	3,7	0,975	12	-4,5	4,7	9	-3,7	3,3	0,664

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A26: Einteilung der ABiC-Werte zu Studienbeginn, MARS

MARS Einteilung ABiC	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
≥40%	3	25,0	3	50,0	0,289
<40%	9	75,0	3	50,0	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A27: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 7, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	8	-0,9	4,5	14	+2,7	6,1	0,191	10	+2,4	4,5	10	+1,8	4,1	0,909
ABiC (%)	2	+2,0	11,3	5	-3,4	7,7	0,439	8	+3,0	13,3	6	+1,0	15,3	0,846
Bilirubin (µmol/l)	8	-40,3	90,5	14	-35,8	89,9	0,785	10	-20,2	109,3	10	-95,9	160,0	0,226
Thrombozyten (Gpt/l)	8	-39,6	86,6	13	-9,5	58,4	0,138	10	-7,1	31,0	10	-27,5	57,2	0,545
INR	8	+0,1	0,8	14	-0,1	0,5	0,709	10	-0,4	0,7	10	-0,2	0,4	0,549
Kreatinin (µmol/l)	7	+4,0	54,6	13	-22,3	55,4	0,663	9	-13,9	58,7	8	-16,6	50,4	0,500
Harnstoff (mmol/l)	7	+0,1	4,9	13	-0,2	6,0	0,691	10	-4,2	12,6	10	-1,7	7,0	0,970
Leukozyten (Gpt/l)	8	+2,9	8,2	14	+1,7	6,3	0,945	10	+1,5	10,3	10	+2,7	6,4	1,000
CrP (mg/l)	2	-9,0	7,1	4	-10,8	48,5	0,355	4	-10,3	38,2	7	-8,1	16,2	0,850
APACHE-II	4	+0,3	10,8	6	-5,7	6,6	0,391	3	-1,0	13,8	3	-2,0	4,6	0,827
SOFA	4	+1,5	3,9	7	-2,4	2,4	0,087	7	-0,7	3,5	6	-1,3	0,8	0,459
CHILD	8	+0,1	1,6	14	-0,4	0,9	0,215	10	-1,3	1,1	10	-1,2	1,1	0,604
MELD	7	-0,7	5,3	13	-3,8	4,8	0,301	8	-1,4	3,6	8	-2,6	4,7	0,492

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A28: Einteilung der INR-Werte zu Studienbeginn, SMT

SMT Einteilung INR	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
<1,7	4	28,6	7	50,0	0,270
1,7-2,3	6	42,9	6	42,9	
>2,3	4	28,6	1	7,1	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A29: LOCF, Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	11	-0,9	6,8	14	+3,2	5,6	0,235	14	+0,4	5,0	10	+2,4	3,8	0,272
ABiC (%)	6	-7,0	19,8	5	-1,4	5,1	1,000	12	+5,2	15,4	6	+3,7	10,3	0,888
Bilirubin (µmol/l)	12	-40,9	95,9	14	-32,0	157,9	0,959	14	-15,9	167,6	10	-143,9	140,0	0,089
Thrombozyten (Gpt/l)	12	-48,9	80,0	14	+15,8	79,6	0,076	14	-11,7	48,7	10	-23,3	47,6	0,838
INR	12	+0,3	0,8	13	-0,2	0,4	0,068	13	0,0	0,8	10	0,0	0,0	0,667
Kreatinin (µmol/l)	11	-3,9	133,2	12	-15,3	69,8	0,782	13	-1,2	99,0	9	-2,7	113,2	0,713
Harnstoff (mmol/l)	12	-0,6	10,6	14	-3,1	8,9	0,188	14	-3,4	16,2	10	-2,5	6,6	0,837
Leukozyten (Gpt/l)	12	+2,8	8,8	14	-1,3	6,0	0,328	14	-1,1	10,7	10	+0,7	9,3	0,660
CrP (mg/l)	6	-2,8	20,1	5	-9,2	24,4	0,855	7	-49,3	68,9	6	-12,5	20,0	0,199
APACHE-II	5	+4,2	13,4	7	-5,9	6,6	0,192	7	+0,6	7,4	6	-2,2	4,6	0,391
SOFA	8	+1,9	3,8	8	-3,0	3,3	0,019	10	+0,2	2,2	7	+0,1	1,9	0,921
CHILD	14	+0,3	1,3	14	-0,9	1,5	0,038	19	+0,1	1,4	11	-0,9	1,4	0,066
MELD	11	+1,5	7,7	11	-4,8	7,2	0,188	12	+0,1	7,4	9	-1,4	6,5	0,593

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A30: Einteilung der INR-Werte zu Studienbeginn, MARS

MARS Einteilung INR	Verstorbene		Überlebende		p-Wert*
	n	%	n	%	
<1,7	3	15,8	4	36,4	0,188
1,7-2,3	9	47,9	6	54,5	
>2,3	7	36,8	1	9,1	

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A31: Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 14, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	2	-10,0	11,3	13	+3,5	5,8	0,049	7	+1,6	5,5	10	+2,4	3,8	0,803
ABiC (%)	1	-46,0	x	3	-5,0	1,7	0,157	3	+7,7	14,8	6	+3,7	10,3	0,606
Bilirubin (µmol/l)	3	-55,3	139,4	13	-34,1	164,2	0,736	7	+55,3	202,1	10	-143,9	140,0	0,040
Thrombozyten (Gpt/l)	3	-22,7	25,7	13	+13,8	82,4	0,382	7	+5,0	59,3	10	-23,3	47,6	0,495
INR	3	+0,3	0,6	12	-0,3	0,5	0,094	7	+0,1	0,9	10	0,0	0,0	1,000
Kreatinin (µmol/l)	3	+26,0	116,6	11	-17,6	72,7	1	7	+33,0	83,7	9	-2,7	113,2	0,368
Harnstoff (mmol/l)	3	+3,7	8,3	13	-3,5	9,2	0,199	7	+5,0	15,3	10	-2,5	6,6	0,171
Leukozyten (Gpt/l)	3	-0,3	5,8	13	-1,5	6,1	0,544	7	-4,1	13,5	10	+0,7	9,3	0,769
CrP (mg/l)	0	x	x	4	-11,8	27,4	x	3	-5,7	25,9	6	-12,5	20,0	0,796

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A32: Verlauf der Rohdaten innerhalb von 14 Tagen, MARS

	MARS											
	Tag 0			Tag 4			Tag 7			Tag 14		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
Albumin (g/l)	30	22,6	6,1	24	24,5	4,8	20	24,2	4,5	17	23,8	4,7
ABiC (%)	18	37,9	11,6	17	48,2	12,8	16	42,1	8,0	12	44,0	13,5
Bilirubin (µmol/l)	30	404,3	194,9	24	297,3	123,1	20	370,3	137,6	17	347,2	168,5
Thrombozyten (Gpt/l)	30	88,6	68,9	24	68,6	42,7	20	77,9	54,1	17	88,5	67,8
INR	30	2,0	0,7	23	1,8	0,6	20	1,7	0,6	17	1,9	0,7
Kreatinin (µmol/l)	27	189,3	118,2	24	125,5	79,1	18	154,6	104,5	17	177,5	113,9
Harnstoff (mmol/l)	28	18,2	13,8	24	10,9	6,3	20	13,1	8,3	17	15,0	10,7
Leukozyten (Gpt/l)	30	14,5	8,6	24	17,5	8,4	20	17,2	8,0	17	13,5	8,8
CrP (mg/l)	19	72,2	59,2	14	52,9	25,2	13	51,2	20,2	9	38,8	16,9
APACHE-II	18	14,7	7,4	15	12,0	6,7	8	14,4	8,3	12	14,3	7,9
SOFA	23	10,6	3,3	19	10,2	3,0	13	10,2	3,2	14	10,9	3,5
CHILD	30	12,2	1,4	24	11,3	1,5	20	10,8	1,5	17	11,2	1,9
MELD	27	25,5	8,3	23	19,4	7,0	18	21,6	8,7	17	23,9	8,8

Tab. A33: Übersicht der Rohdaten innerhalb der ersten 14 Tage, SMT

	SMT											
	Tag 0			Tag 4			Tag 7			Tag 14		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
Albumin (g/l)	28	22,7	6,5	26	24,0	5,0	22	24,6	6,9	15	25,8	7,2
ABiC (%)	11	52,6	20,5	11	54,1	20,2	12	55,7	19,1	9	52,6	11,7
Bilirubin (µmol/l)	28	345,3	171,8	26	343,6	187,2	22	298,4	172,1	16	265,4	195,9
Thrombozyten (Gpt/l)	28	101,8	71,8	25	68,4	51,5	21	79,7	47,0	16	101,6	85,3
INR	28	2,1	1,0	26	2,1	1,2	22	2,0	0,8	15	1,7	0,7
Kreatinin (µmol/l)	28	181,7	123,2	23	169,7	128,4	20	148,5	145,6	14	147,1	156,1
Harnstoff (mmol/l)	28	16,5	12,3	26	17,5	17,9	20	13,0	8,1	16	11,3	10,3
Leukozyten (Gpt/l)	28	13,9	7,0	26	15,4	8,0	22	14,9	6,8	16	11,3	6,2
CrP (mg/l)	18	51,3	47,6	15	34,0	32,0	9	30,3	25,5	6	40,5	25,0
APACHE-II	17	17,4	7,2	8	22,6	8,9	12	15,1	9,4	8	10,6	3,8
SOFA	21	10,9	3,3	13	12,2	4,1	12	10,1	3,8	9	8,0	3,5
CHILD	28	12,0	1,5	25	12,1	1,8	22	11,6	1,5	16	10,9	1,7
MELD	28	26,0	10,1	23	24,6	10,2	20	21,4	12,0	13	18,9	10,4

Tab. A34: Veränderungen der LOCF-Daten gegenüber den Ausgangswert. innerhalb der ersten 14 Tage, MARS

	Ausgangswerte			Veränderungen innerhalb von 14 Tagen		
	n	MW	SD	n	MW	SD
Albumin (g/l)	30	22,6	6,1	24	+1,2	4,5
ABiC (%)	18	37,8	11,7	18	+4,7	13,6
Bilirubin (µmol/l)	30	404,3	194,9	24	-69,3	166,4
Thrombozyten (Gpt/l)	30	88,6	68,9	24	-16,5	47,6
INR	30	2,0	0,7	23	0,0	0,6
Kreatinin (µmol/l)	27	189,3	118,2	22	-1,8	102,4
Harnstoff (mmol/l)	28	18,2	13,8	24	-3,0	12,9
Leukozyten (Gpt/l)	30	14,5	8,6	24	-0,3	10,0
CrP (mg/l)	19	72,2	59,2	13	-32,3	53,9
APACHE-II	18	14,7	7,4	13	-0,7	6,2
SOFA	23	10,6	3,3	17	+0,2	2,0
CHILD	30	12,2	1,4	30	-0,3	1,4
MELD	27	25,5	8,3	21	-0,6	6,9

Tab. A35: LOCF, Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, Tag 7, Behandlungsgruppen Verstorbene und Überlebende

	SMT							MARS						
	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*	Verstorbene			Überlebende			p-Wert*
	n	MW	SD	n	MW	SD		n	MW	SD	n	MW	SD	
Albumin (g/l)	12	+0,7	4,5	14	+2,7	6,1	0,587	14	+0,9	4,9	10	+1,8	4,1	0,427
ABiC (%)	5	+0,8	5,8	5	-3,4	7,7	0,459	12	+4,9	14,3	6	+1,0	15,3	0,777
Bilirubin (µmol/l)	12	-30,3	88,5	14	-35,8	89,9	0,959	14	-45,4	115,7	10	-95,9	160,0	0,482
Thrombozyten (Gpt/l)	12	-49,2	79,8	13	-9,5	58,4	0,064	14	-12,5	34,4	10	-27,5	57,2	0,639
INR	12	+0,2	0,7	14	-0,1	0,5	0,403	13	-0,2	0,7	10	-0,2	0,4	0,936
Kreatinin (µmol/l)	11	-20,6	121,4	13	-22,3	55,4	0,977	13	-20,9	78,8	8	-16,6	50,4	0,562
Harnstoff (mmol/l)	12	-2,6	9,9	13	-0,2	6,0	0,723	14	-6,6	12,9	10	-1,7	7,0	0,463
Leukozyten (Gpt/l)	12	+2,8	8,6	14	+1,7	6,3	0,959	14	+1,5	9,5	10	+2,7	6,4	0,906
CrP (mg/l)	6	-2,8	20,1	5	-8,4	42,3	0,584	7	-43,7	72,5	7	-8,1	16,2	0,277
APACHE-II	5	+4,4	13,2	6	-5,7	6,6	0,199	5	-2,2	10,5	4	-2,0	3,7	1,000
SOFA	7	+1,9	4,1	7	-2,4	2,4	0,045	9	-0,8	3,2	6	-1,3	0,8	0,547
CHILD	14	+0,1	1,2	14	-0,4	0,9	0,112	19	-0,4	1,6	11	-1,1	1,1	0,306
MELD	11	-0,4	5,8	13	-3,8	4,8	0,211	11	-2,5	4,3	8	-2,6	4,7	0,836

* Asymptotische Signifikanz, 2-seitig, Verstorbene vs. Überlebende

Tab. A36: Veränderungen der LOCF-Daten gegenüber den Ausgangswerten innerhalb der ersten 14 Tage, SMT

	Ausgangswerte			Veränderungen innerhalb von 14 Tagen		
	n	MW	SD	n	MW	SD
Albumin (g/l)	28	22,7	6,5	25	+1,4	6,4
ABiC (%)	11	52,6	20,5	11	-4,5	14,7
Bilirubin (µmol/l)	28	345,3	171,8	26	-36,1	130,5
Thrombozyten (Gpt/l)	28	101,8	71,8	26	-14,1	84,8
INR	28	2,1	1,0	25	0,0	0,7
Kreatinin (µmol/l)	28	181,7	123,2	23	-9,9	102,6
Harnstoff (mmol/l)	28	16,5	12,3	26	-2,0	9,6
Leukozyten (Gpt/l)	28	13,9	7,0	26	+0,6	7,5
CrP (mg/l)	18	51,3	47,6	11	-5,7	21,2
APACHE-II	17	17,4	7,2	12	-1,7	10,7
SOFA	21	10,9	3,3	16	-0,6	4,3
CHILD	28	12,0	1,5	28	-0,3	1,5
MELD	28	26,0	10,1	22	-1,7	8,0